

Année 1966

7

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

André LAUTIER

né le 1^{er} Septembre 1937 à VICHY (Allier)

Présentée et soutenue publiquement le 28 Février 1966

DONNÉES ACTUELLES SUR LA PATHOLOGIE DU SYSTÈME MÉLANIQUE

(A PROPOS DE 164 CAS)

Président : M. DASTUGUE, professeur

Membres du jury : M. MEYNIEL, professeur

MM. DELAGE et VENRIES DE LA GUILLAUMIE
Maîtres de Conférences Agrégés



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Année 1966

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

André LAUTIER

né le 1^{er} Septembre 1937 à VICHY (Allier)

Présentée et soutenue publiquement le 28 Février 1966

DONNÉES ACTUELLES SUR LA PATHOLOGIE DU SYSTÈME MÉLANIQUE

(A PROPOS DE 164 CAS)

Président : M. DASTUGUE, professeur

Membres du jury : M. MEYNIEL, professeur

MM. DELAGE et VENRIES DE LA GUILLAUMIE

Maîtres de Conférences Agrégés

Année 1937

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Spécialité d'Anatomie)

par

André LAUTIER

né le 1^{er} Septembre 1907 à VICHY (Allier)

Présentée et soutenue publiquement le 28 Février 1938



DONNÉES ACTUELLES SUR LA PATHOLOGIE DU SYSTÈME MÉCANIQUE (A PROPOS DE 104 CAS)

Président : M. DASTUGUE, Professeur

Membres du Jury : M. MEYNIER, Professeur

MM. DEAGE et VERHIES DE LA GUILLEUME
Médecin de l'Hôpital de Clermont-Ferrand

UNIVERSITE DE CLERMONT-FERRAND
FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE
PHARMACIE

DOYEN : G.MEYNIEL

ASSEESSEUR : M. COULET

Directeur Honoraire : M.MERLE

Professeurs Honoraires : Mme BLANQUET
 MM BUREAU
 FOURNIER
 GAUTHIER
 LIMOUSIN
 POMME

I-PROFESSEURS TITULAIRES

MM. BARRIER ,Clinique chirurgicale A,
BASTIDE, Chimie biologique et Pharmacodynamie
BAUDRON, Clinique Obstétricale ,
BERGERON, Pathologie médicale
COULET , Botanique et Microbiologie
CUVELIER, Hydrologie et Climatologie
DASTUGUE, Biochimie médicale
DAUPHIN , Chimie Pharmaceutique et Toxicologie
FEBVRE, Pharmacie Galénique
GRAS , Thérapeutique
JACQUEMET ,Technique chirurgicale
LATAIX, Pathologie chirurgicale
MEYNIEL ,Biophysique médicale
MOLINA, Clinique Pneumo-phtisiologique
PETIT ,Médecine Légale et Médecine Sociale
POROT, Clinique Neurologique et Psychiatrique
POURRAT, Matière Médicale
ROUHER, Clinique Ophtalmologique
TERRASSE, Clinique Médicale B ,
THIEBLCT, Physiologie
TRONCHE ,Pharmacie Chimique
TURCHINI ,Histologie et Embryologie
VAURS, Bactériologie et Hygiène,
WILLEMIN-CLOG, Clinique Médicale Infantile.

II- PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM. THOMAS, Oto-Rhino-Laryngologie
VIALLET, Electro- Radiologie

III- PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM BERGER, Chimie Analytique
DUCHENE-MARULLAZ, Physiologie
GERMAIN, Clinique Chirurgicale B

IV- MAÎTRES DE CONFERENCES AGREGES

MM ALFIERI, Biophysique Médicale
BOSSY, Anatomie
Mle CHATONIER, Chimie minérale et Minérologie
MM CLUZEL, Bactériologie
DELAGE, Anatomie pathologique
Mmes GAILLARD, Physique pharmaceutique
MOINADE, Médecine générale et thérapeutique
MM PIGNIDE, Médecine générale
VENRIES DE LAGUILLAUMIE, Anatomie pathologique

V- AGREGES

MM CHAMPEIX, Médecine légale et Médecine du travail
FOURRIER Orthopédie
HOUDARD, Chirurgie générale
JALLUT, Médecine générale
JANNY, Neuro-Chirurgie
MENUT, Pédiatrie et Puériculture
MERCIER, Chirurgie générale
Mle RAMPON, Médecine générale
MM RENARD, Pneumo-phthisiologie
TOURNILHAC, Neurologie et Psychiatrie

Attaché principal : M. BERTHON

Bibliothécaire Universitaire : M. ARCHIMBAUD

=====

La Faculté décide que les opinions émises dans les travaux et mémoires présentées à l'occasion d'une soutenance de thèse de Doctorat en Médecine ou en Pharmacie doivent être considérées comme propres à leurs auteurs qu'elle n'entend leur donner ,ni approbation ,ni improbation (délibération en date du 6 juin 1956).

A MES PARENTS

A MES BEAUX-PARENTS

A MA FEMME

A MES ENFANTS

A EMILIENNE ET JOSEPH POULALION

A BERNARD COURSIER

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur DASTUGUE
Professeur de Biochimie Médicale
Lauréat de l'Académie des Sciences
et de l'Académie des Sciences
Chevalier de la Légion d'Honneur
Commandeur de la Santé Publique.
Officier des Palmes Académiques.

Qu'il veuille bien trouver
ici le témoignage de notre profonde
estime, de notre respectueux attachement. Il fut pour nous un exemple tout au long de nos études. Sa bienveillance, ses conseils nous furent toujours infiniment précieux. Il a consenti à nous aider dans ce travail. Comment lui exprimer ici toute notre reconnaissance, toute notre considération.

A NOTRE JURY DE THESE

Monsieur le Professeur MEYNIEL
Doyen de la Faculté
Professeur de Biophysique
Chevalier de la Légion d'Honneur
Croix de Guerre 1939-45
Officier des Palmes Académiques

Nous le remercions avec
déférence d'avoir bien voulu accep-
ter de juger ce travail.

A Monsieur le Professeur LIMOUSIN
Professeur honoraire d'Anatomie Pathologique

Le premier il nous enseigna
l'Anatomie Pathologique. Il nous a
toujours témoigné la plus grande
bienveillance. Nous lui devons une
partie importante de notre matériel.
Nous l'assurons ici de notre profon-
de reconnaissance et de notre fidèle
et respectueux attachement.

A tous nos MAITRES de la Faculté de Médecine
de Clermont-Ferrand.

Monsieur le Professeur Agrégé DELAGE
Maître de Conférences Agrégé (Anatomie Pathologique)
Biologiste des Hôpitaux.

Il nous a fait l'immense honneur de nous accepter comme élève, nous permettant d'apprécier l'étendue de ses connaissances, la qualité de son enseignement. Dans l'apprentissage de notre métier, il assume la plus grande part. Il nous a confié le sujet de cette thèse, nous a guidé sans relâche dans son élaboration. Nulle dédicace ne saurait exprimer tout ce que nous lui devons.

Monsieur le Professeur Agrégé VERRIES DE LAGUILLAUMIE
Maître de Conférence Agrégé (Anatomie Pathologique)
Biologiste des Hôpitaux.

Il a bien voulu nous accueillir dans son Service où nous avons accompli la plus grande partie de notre Externat. Il a guidé nos premiers pas en Anatomie Pathologique, nous prodiguant son enseignement, ses conseils, avec une bonté, une générosité qui ne se sont jamais démenties. Qu'il en soit ici profondément et sincèrement remercié.

A tous ceux qui ont rendu possible
cette étude par les cas qu'ils nous ont
confiés et les renseignements qu'ils nous
ont très obligeamment communiqués. Nous
tenons particulièrement à remercier ici

Messieurs les Professeurs

BARRIER
FOURRIER
GERMAIN
JANNY
LATAIX
MERCIER
ROUHER
TOURNILHAC

Messieurs les Docteurs

ACHARD
BOURDEIX
CHANAL
COUDERC
DECHAMBRE
JONADET
LACOSTE
LAURAS
LECOQ
MAGNE
MAUBLANT
MEUNIER
MONTRIEUL
MUSTIER
NEBOUT
PERNY
PRADEAU
THEVENET

Messieurs les Professeurs

CIVATTE
DUPERRAT
SIMARD

Au Docteur Bernard ROUHALDE

A mes Amis Assistants, Internes et Externes

Au Docteur Y. CUSSAC

Au Docteur M. FIEVEZ

Au Docteur J.C. MANDARD

Les photographies sont l'oeuvre de
Monsieur CHRISTIAN GUERRERO auquel nous tenons
à exprimer ici toute notre estime pour sa très
grande compétence.

Le tirage des photographies en cou-
leurs de M. GUERRERO a été réalisé par les
soins des Laboratoires HAMELLE que nous remer-
cions pour leur amabilité et leur compréhension.

Nous exprimons notre reconnaissance
à Madame C. GUERRERO qui s'est chargée de la
dactylographie ainsi que des schémas et dessins.

Réalisèrent les préparations histologiques
et les colorations spéciales

Madame IAFRATE

Mademoiselle THOMAS

Monsieur REDHON

Nous leur exprimons ici
toute notre reconnaissance.

I N T R O D U C T I O N

-- AVANT-PROPOS

- HISTORIQUE

- ANNONCE DU PLAN

A V A N T - P R O P O S

Ce travail qui tentera d'englober l'ensemble de la pathologie du système mélanique n'en sera pas moins essentiellement consacré à ce qui en constitue la part prépondérante, c'est-à-dire, les mélanomes. Et ce terme même, exige, dès l'abord, une brève explication. Parler de mélanomes c'est pour beaucoup désigner une tumeur pigmentaire maligne. Notre propos se veut à la fois plus précis et plus large. Ce sera le but des premiers chapitres que de dessiner plus exactement les contenus de notre étude, d'en situer la place dans le cadre du système pigmentaire qu'il nous appartiendra de définir et de décrire, des tumeurs pigmentaires qu'il nous appartiendra de délimiter. Ce n'est que lorsque cet effort de classification, de connaissance du mélanocyte normal et pathologique sera accompli, qu'il nous sera possible d'aborder l'étude des tumeurs mélaniques, non seulement malignes mais également bénignes, non uniquement dermatologiques mais aussi dans toutes les localisations où on peut les rencontrer.

Cependant, une telle étude ne peut se justifier que par la richesse du matériel placé à notre disposition. Ce dernier est en effet considérable puisqu'il englobe les cas collectés depuis plusieurs années, d'une part à la Faculté de Médecine par Monsieur le Professeur LIMOUSIN, puis par son successeur Monsieur le Professeur Agrégé DELAGE, d'autre part à l'Hôtel-Dieu par Monsieur le Professeur Agrégé DE LAGUILLAUMIE.

L'exploitation de ce matériel qui compte plusieurs centaines de cas a comporté, en premier lieu, des recherches minutieuses des renseignements cliniques et de l'évolution concernant chaque malade. Des questionnaires polycopiés (voir ci-joint) ont donc été réalisés.

Nom du malade

Prénom

Age

Sexe

Adresse

Numéro Histo

Numéro Photo

Médecins ayant successivement vu le malade

- malade adressé par le Docteur
- au Docteur
- Chirurgien

Clinique ou service où les soins ont été pratiqués

Numéro archives etc.

Localisation de la lésion

Taille

Forme : ronde ou irrégulière, surélevée ou plane, glabre ou pileuse

Couleur

Consistance

Signes cliniques et motifs d'exérèse

- lésion douloureuse
- lésion saignante
- lésion traumatisée
- dans un endroit exposé aux irritations fréquentes
- accroissement subit
- ou autre transformation. Laquelle
- motif esthétique ou préventif

Diagnostic et commentaires du clinicien

du chirurgien

Nature de l'intervention

- biopsie exérèse
 - bistouri simple
 - bistouri électrique
- exérèse large
- amputation

avec	sans	désarticulation
------	------	-----------------
- curage ganglionnaire
- métastases
- radiothérapie

pré	post	opératoire
-----	------	------------

Diagnostic histologique

Métastases apparues après l'intervention

- délai après l'intervention
- localisation
- nature des soins

Etat actuel du malade

Divers, lésions associées, état particulier (gravité par ex.)

Leur utilisation comprend la rédaction d'un double exemplaire pour chaque cas, l'un étant gardé, l'autre étant porté à la connaissance du médecin et du chirurgien concerné afin qu'il puisse le compléter. Des recherches auprès des bureaux d'état-civil dans les Mairies ont également été nécessaires. L'ensemble a donc exigé un important travail de constitution et de mise à jour de dossiers de renseignements. C'est ensuite seulement, qu'a pu être effectuée l'étude des cas au point de vue statistique, clinique, macroscopique et histologique, cette dernière partie ayant bien entendu demandé un nombre assez considérable de préparations histologiques, de colorations banales et spécifiques.

D'autre part, il est nécessaire d'insister sur deux points :

En premier lieu, il a été convenu de faire une étude photographique extrêmement soignée et détaillée du matériel. Consacrés en effet à des particularités morphologiques, certains exposés, certains arguments, gagnent à être étayés par des documents photographiques. Notre travail nous a semblé devoir en acquérir une rigueur, une valeur démonstrative plus grande.

En second lieu, il nous a paru qu'une telle étude ne pouvait se concevoir sans l'apport du microscope électronique. Sur le conseil de Monsieur le Professeur DELAGE, ancien élève de Louis FRUHLING, nous avons sollicité le concours du service de microscopie électronique de Monsieur le Professeur PORTE à STRASBOURG. Sans cette aide qui nous fut largement et généreusement accordée, les deux chapitres consacrés à la morphologie du mélanocyte normal et pathologique au microscope électronique, n'auraient pu être menés à bien.

Il nous faut, enfin, préciser qu'en aucun cas nous n'avons voulu réaliser une revue d'ensemble des mélanomes, entreprise qui de toutes façons aurait dépassé notre compétence. Nous avons seulement tenté d'exploiter les ressources d'un matériel abondant et ce faisant d'aboutir à des conclusions utiles à tous ceux qui, médecins ou chirurgiens, sont fréquemment confrontés avec le problème des mélanomes. Encore était-ce là bien vaste ambition que d'aborder un tel sujet. Que sa difficulté même nous serve d'excuses pour les insuffisances que ce travail ne manquera pas de comporter. Que sa discussion apporte une justification à nos efforts puisqu' aussi bien c'est la définition même d'une thèse que de soutenir une opinion. La nôtre résulte certes d'un examen minutieux de notre matériel, d'une revue aussi complète que possible de la littérature mais elle reflète également l'enseignement attentif et éclairé que nous prodiguèrent nos maîtres auxquels nous nous devons de rendre, ici, le plus vif et le plus chaleureux hommage. Nous faisons appel à leur indulgence pour ce travail que nous avons abordé avec modestie. En l'effectuant nous eûmes toujours présente à l'esprit cette phrase récente de Jean LACROIX : "Il n'y a pas de vérités premières il n'y a que des erreurs premières".

H I S T O R I Q U E

Il serait illusoire de tenter une récapitulation complète de différentes étapes qui ont marqué l'étude du système pigmentaire mélanique et de sa pathologie. Tout au plus pourrions-nous signaler çà-et-là quelques-unes des plus importantes d'entre elles.

La notion même de cellule pigmentaire ne fut d'ailleurs acquise qu'au prix de nombreuses recherches, après de longues discussions. C'est ainsi qu'ADACHI (1903), HADWEN (1931) contestent l'existence du mélanocyte dendritique, la mélanine se formant selon eux par l'accumulation de granulations pigmentaires dans les intervalles séparant les cellules malpighiennes. Celles-ci sont responsables de la mélanogénèse, fabriquent le pigment puis le rejettent dans les espaces intercellulaires.

Assez proches d'eux MEIROWSKY (1909), LIGNAC et HENDORFER (1911) croient à une mélanisation épidermique autochtone, à une néoformation pigmentaire dans les cellules malpighiennes, plus précisément dans la couche basale où se déroulerait ainsi la mélanogénèse chimique de la peau. De même POST (1893) étudiant ce même processus dans les plumes noires en régénération, constate que la pigmentation épithéliale se fait sans intervention du derme et il conclut à l'origine autochtone du pigment épidermique. Autant de recherches donc qui s'orientaient vers la formation de la mélanine par les cellules malpighiennes.

Pourtant des auteurs tels que KOLLIKER (1881) et EHRLMANN (1896) avaient déjà reconnu que seule la cellule rameuse est capable d'élaborer le pigment mélanique. Ils avaient compris que cellule pigmentaire et cellule malpighienne procèdent de deux lignées génétiquement

différentes mais pensaient que la cellule rameuse venait du mésenchyme. Cette question d'ailleurs de l'origine de la cellule pigmentaire une fois admise son individualité donna lieu à d'innombrables discussions. Y sont liés les noms de MIESCHER, de VILTER de BORREL qui le premier attribua à la cellule pigmentaire la fonction distributrice de pigment, de del RIO HORTEGA, de PAUTRIER, et surtout de MASSON et de BLOCH qui par sa découverte de la dopa-réaction fit faire un pas véritablement décisif à nos connaissances sur la question.

C'est qu'en effet l'étude du système pigmentaire mélanique était indissolublement liée aux progrès des techniques histologiques et histo-chimiques. Ainsi, dès 1908 une acquisition importante était faite grâce à BIZZOZERO qui découvrait l'action sur les grains de mélanine du nitrate d'argent qui les faisait devenir noirs. Cette technique, encore améliorée en 1914 par MASSON qui remplaçait le nitrate d'argent par le nitrate d'argent ammoniacal fut depuis à la base de toutes les études sur le système mélanique normal et pathologique. Elle est devenue, quelles qu'en soient les variantes, une coloration de routine dans les laboratoires d'histologie.

Cependant grâce aux travaux notamment de YOSHIDA, C. BERTRAND, BOURQUELOT, CHODAT et BACH, on connaissait des substances capables de produire des pigments à partir des dérivés phénoliques incolores. Ces substances étaient des oxydases. De son côté Bruno BLOCH cherchait un réactif capable de révéler la présence d'une oxydase dans les cellules fabriquant la mélanine. Après plusieurs tentatives, en 1917 ilisola de Vicia Faba une substance possédant cette propriété et dont il put ensuite effectuer la synthèse. Il s'agissait de la 3-4 dihydroxyphénylalanine ou Dopa.

Cette découverte allait complètement bouleverser les données alors acquises sur la question. Aujourd'hui un travail de recherche quel qu'il soit sur le système mélanique serait inconcevable sans l'aide de la dopa-réaction. Elle fut d'ailleurs encore améliorée en 1941 par MEDAWAR qui mit au point une technique obtenant la séparation de l'épiderme du chorion sous-jacent grâce à l'action de la trypsine. Cette méthode combinée à la Dopa-réaction permettait une étude statistique quantitative portant sur la répartition des mélanocytes dans un organisme. C'est ainsi que la question de la couleur de la peau, déjà envisagée en 1929 par SHEARD et BRUNSTING grâce à la spectrophotométrie, fut reprise par JEGHERS en 1944 et surtout en 1959 sous l'angle de la pigmentation mélanique par SZABO d'une part, PINKUS et collaborateurs d'autre part.

L'importance de la découverte de Bruno BLOCH ne doit pourtant pas faire oublier que dès 1895, BOURQUELOT et BERTRAND dans un compte rendu à la société de biologie sur le bleuissement et le noircissement des champignons décrivaient une substance capable d'oxyder la tyrosine et qu'ils appelèrent par conséquent tyrosinase. Peu après von FURTH (1901) établissait un rapport entre cet enzyme et la formation de la mélanine dont PIETTRE (1911) réalisait l'analyse chimique. D'autre part les conclusions de BLOCH ne furent pas et ne sont toujours pas acceptées sans discussions. Elles furent essentiellement contestées par THANNHAUSER et MONCORPS (1923 et 1924), ROPSHAW (1933) et MEIROWSKY (1940). Ce dernier avait de son côté découvert en 1909 le phénomène qui depuis porte son nom et qui consiste en une augmentation du pigment dans un fragment isolé de peau humaine mis à une température de 37 degré ou exposé à l'action des U.V.

Longs et difficiles en ce qui concerne le pigment et la cellule qui le fabrique, les progrès de nos connaissances le furent bien plus encore quant à la pathologie du système pigmentaire mélanique. Ils sont jalonnés par quelques-uns des plus grands noms de la médecine depuis HIPPOCRATE qui savait déjà reconnaître un naevus, en passant par DUPUYTREN et LAENNEC qui consacre en 1806 une de ses descriptions à la "maladie noire", jusqu'à UNNA, EHRLICH, VIRCHOW surtout qui le premier en 1868 réalisa une étude anatomo-pathologique de ces lésions. Mais dans la première moitié de ce siècle, ce sont incontestablement les travaux de MASSON qui ont dominé les discussions. Établissant dès 1923 dans son ouvrage sur les tumeurs humaines la théorie neuro-ectodermique à laquelle reste désormais attaché son nom il la réaffirma 33 ans plus tard dans une seconde édition du même traité après avoir dans l'intervalle consacré de nombreuses publications à ce sujet (1925, 1926, 1935, 1948, 1951). Le problème de l'histogénèse des mélanomes se confond bien entendu avec celui de l'origine des mélanocytes que nous évoquions précédemment. C'est ainsi que nous retrouvons la théorie mésenchymateuse (KOLLIKER, ERHMAN, VILTER, GOLDBERG en 1948) et la théorie épithéliale, la plus solide en face des hypothèses de MASSON, établie tout d'abord par UNNA (1893) mais surtout reprise, développée, étayée par ALLEN au cours de ces dernières années (1948, 1949, 1953, 1954, 1957). D'autre part la discussion connaissait un regain d'intérêt grâce aux recherches embryologiques portant sur la crête neurale des vertébrés, inaugurées par BORCEA (1909) et HARRISON (1910) mais approfondies par DU SHANE (1935) et poursuivie depuis par d'autres auteurs, entre autres NIU (1947), HORSTADIUS (1950), RAWLES (1953), BARTELMER (1954).

Progressivement également la pathologie du système pigmentaire mélanique s'écartait du domaine exclusif de la dermatologie à laquelle elle n'avait d'ailleurs jamais été entièrement confinée. C'est ainsi que dès 1869 l'Allemand LUCKE décrivait un mélanome malin des fosses nasales. Il était suivi en France par VIENNOIS en 1872, en Amérique par LINCOLN en 1885. De son côté BROECKAERT signalait un cas de la voute palatine en 1889. Le premier mélanome primitif du vagin a été décrit en 1887, il fallut attendre 1904 pour l'oesophage avec BAUR et 1942 pour les bronches avec CARLUCCI. Depuis il a été rapporté dans la littérature une trentaine de cas dans le vagin, plus de 250 cas dans les fosses nasales et les sinus, 25 dans l'oesophage, plus de 100 dans la cavité buccale. Il en a également été décrit dans le rhino-pharynx, la parotide, l'amygdale, etc. sans compter bien entendu les tumeurs mélaniques de l'oeil et du système nerveux.

Ces dernières années, ressortent quelques dates déterminantes. Ce fut tout d'abord en 1948 l'étude de Sophie SPITZ sur les mélanomes juvéniles, décrivant avec précision l'aspect, la structure, l'évolution strictement bénigne de ces lésions apparemment malignes. Les conséquences de ce travail furent éminemment importantes évitant bien des opérations mutilantes à l'occasion de tumeurs que l'évolution venait ensuite révéler bénignes.

D'autre part sous l'impulsion de Myron GORDON qui consacra lui-même entre 1927 et 1959 d'innombrables publications à ce sujet quatre congrès se tinrent successivement sur les mélanomes. Les travaux en furent ensuite consignés dans des recueils d'articles et c'est ainsi que parurent tour à tour :

- en 1948 Biology of Melanomas
- en 1950 Second Pigment Cell Conference
abstracts of Papers.
- en 1953 Pigment Cell Growth
- en 1959 enfin Pigment Cell Biology.

Signalons en particulier qu'on doit à la troisième conférence de 1951 d'avoir précisé la nomenclature jusque-là fort confuse et imprécise appliquée au système pigmentaire mélanique normal et pathologique.

Actuellement la tendance confirmée par ces congrès, va vers l'étude biologique, chimique, embryologique des mélanomes non seulement en pathologie humaine mais surtout en pathologie expérimentale et en culture de tissu. Par ailleurs le microscope électronique est venu apporter aux recherches sa contribution avec essentiellement BIRBECK, BARNICOT, MONTAGNA. Mais ici les résultats en restent souvent au stade de la description morphologique et d'autre part les auteurs doivent consacrer d'abord leur attention à la cellule normale avant de pouvoir se risquer dans l'aventureux domaine de la pathologie tumorale.

A N N O N C E D U P L A N

Dans ce travail où seront exposées les données actuelles sur la pathologie du système mélanique, nous distinguerons six parties :

- UNE PREMIERE PARTIE sera consacrée à la présentation du MATERIEL UTILISE
 - exposé des cas
 - statistiques d'ensemble
- UNE SECONDE PARTIE concernera le MELANOCYTE
 - le mélanocyte normal
 - définition
 - morphologie au microscope optique
 - morphologie au microscope électronique
 - biochimie et physiologie
 - le mélanocyte pathologique
 - morphologie au microscope optique
 - morphologie au microscope électronique
 - biochimie et physiologie
- UNE TROISIEME PARTIE abordera l'étude morphologique des MELANOMES.
 - mélanomes bénins cutanés
 - mélanomes malins cutanés
 - mélanomes non cutanés
- UNE QUATRIEME PARTIE envisagera des FORMES PARTICULIERES de mélanomes
 - le mélanome juvénile
 - autres formes particulières
- LA CINQUIEME PARTIE sera consacrée à l'HISTOGENESE des mélanomes
- DANS LA SIXIEME PARTIE enfin seront tirées les CONCLUSIONS
 - conclusions théoriques
 - conclusions pratiques : thérapeutique des mélanomes

PREMIERE PARTIE

Présentation du
matériel utilisé

Liste des cas

Etude statistique

LISTE DES CAS

La relative abondance de notre matériel (164 cas) nous a contraint à en limiter l'exposé au minimum. Nous nous sommes borné pour chaque malade, à indiquer le sexe, l'âge, la nature de la lésion, la localisation, l'évolution. En revanche nous avons insisté dans le chapitre suivant sur l'étude statistique.

N° du Cas	Sexe	Age	Nature de la Lésion	Localisation	Evolution
1	F	18	M.M.	Cuisse	2 a.
2	F	56	M.M.	Talon	2 a.
3	H	75	M.M.	pied	1 a.
4	F	24	M.B.	jambe	F.
5	H	80	M.M.	pied	1 a.
6	H	30	M.B.	dos	F.
7	F	58	M.B.	nez	s.n.
8	F	71	M.M.	joue	15 m.
9	F	26	M.M.	face	10 m.
10	F	67	M.B.	lèvre	F.
11	F	28	M.M.	oeil	18 m.
12	H	54	M.M.	loc.inc.	21 m.
13	H	15	M.B.	menton	F.
14	F	35	M.M.	face	4 a.
15	H	15	Mélanome juvénile	joue	F.
16	H	62	M.M.	thorax	2 a. $\frac{1}{2}$
17	H	72	M.M.	M.I.	25 m.
18	H	82	M.M.	joue	6 m.
19	F	47	M.B.	cuisse	s.n.
20	H	74	M.M.	M.I.	4 a. $\frac{1}{2}$

M.I. - Membre inférieur

M.M. - Mélanome malin

S.N. - Système nerveux

a. - an

m. - mois

M.S. - Membre supérieur

M.B. - Mélanome bénin

F. - Favorable

s.n. - Sans nouvelle

Loc.inc. - Localisation inconnue.

N° du Cas	Sexe	Age	Nature de la Lésion	Localisation	Evolution
21	H	55	M.M.	joue	2 a.
22	F	21	M.M.	genou	1 a.
23	F	75	M.M.	face	6 m.
24	H	67	M.M.	plante du pied	3 a.
25	F	52	M.M.	oeil	6 m.
26	F	23	M.B.	cuir chevelu	s.n.
27	F	37	M.B.	face	F.
28	F	52	M.M.	M.I.	20 m.
29	H	75	M.M.	oreille	14 m.
30	F	42	M.M.	bras	plus de 5a
31	H	15	M.B.	bras	F.
32	H	55	M.B.	voile du pa-	s.n.
				lais	
33	H	9	Mélanome juvénile	lèvre	D.C.(m.i)
34	F	27	M.M.	M.I.	2 a.
35	F	63	M.M.	face	31 m.
36	H	65	M.M.	thorax	St.a.
37	F	61	M.M.	menton	5 m.
38	H	45	M.M.	plante du pied	4 m.
39	F	43	M.M.	cou	7 m.
40	F	40	M.M.	mollet	19 m.
41	F	21	M.M.	loc.inc.	s.n.
42	F	32	M.M.	tronc	1a. $\frac{1}{2}$
43	H	48	M.B.	oeil	F.
44	F	35	M.M.	thorax	15 m.
45	F	43	M.M.	jambe	3 a
46	F	39	M.M.	talon	2 a.
47	F	69	M.M.	main	19 m.
48	F	73	M.M.	plante du pied	D.C.(m.i)
49	F	24	M.B.	pied	F.
50	F	61	M.M.	oeil	D.C.(m.i)
51	F	78	M.M.	tempe	6 m.
52	H	68	M.M.	thorax	32 m.
53	F	17	M.B.	dos	s.n.
54	F	47	M.B.	face	F.
55	F	13	M.B.	main	F.
56	H	66	M.M.	cuisse	30 m.
57	H	63	M.M.	face	3 a.

D.C. (m.i.) - décédé par maladie intercurrente
 St.a. - stabilisation actuelle
 ev. inc. - évolution inconnue

N° du Cas	Sexe	Age	Nature de la Lésion	Localisation	Evolution
58	F	27	M.M.	oeil	8 a.
59	F	45	M.M.	plante du pied	15 m.
60	H	37	M.M.	M.S.	5 a.
61	F	78	M.M.	joue	16 m.
62	F	39	M.M.	main	19 m.
63	F	42	M.M.	joue	22 m.
64	F	58	M.M.	M.S.	1 a.
65	F	61	M.M.	bras	3 a.
66	F	72	M.M.	plante du pied	6 a.
67	F	14	Mélanome juvénile	oreille	F.
68	F 3	33	M.M.	thorax	St. a.
69	H	42	M.M.	oeil	5 m.
70	F	29	M.B.	cou	F.
71	F	18	M.M.	tempe	25 m.
72	F	62	M.M.	oeil	8 m.
73	F	37	M.M.	oeil	19 m.
74	H	33	M.B.	face	s.n.
75	F	70	M.M.	plante du pied	14 m.
76	H	73	M.M.	face	D.C.(m.i.)
77	H	32	M.M.	plante du pied	3 a.
78	F	59	M.M.	pubis	30 m.
79	F	28	M.M.	bras	3 a.
80	H	27	M.M.	tronc	4 a.
81	F	88	M.M.	nez	D.C.(m.i.)
82	H	45	M.M.	cou	2 a. ¹ / ₂
83	H	70	M.M.	jambe	5 m.
84	H	11	M.B.	dos	F
85	F	35	M.M.	tronc	4 a.
86	F	66	M.M.	vulve	D.C.(m.i.)
87	F	12	M.B.	tronc	F.
88	H	30	M.M.	oeil	1 a.
89	H	12	M.B.	tronc	F
90	F	29	M.M.	loc. inc.	4 a.
91	F	69	M.M.	loc. inc.	8 m.
92	F	28	M.B.	dos	F.
93	F	39	M.M.	bras	18 m.
94	F	25	M.M.	thorax	22 m.
95	H	33	M.B.	face	F
96	F	36	M.B.	face	F
97	F	17	M.B.	avant-bras	F
98	H	80	M.M.	talon	13 m.

N° du Cas	Sexe	Age	Nature de la lésion	Localisation	Evolution
99	F	37	M.M.	plante du pied	4 a.
100	H	62	Mélanose	tempe	F.
			préblas-		
			tomateuse		
101	F	75	M.M.	fosse nasale	9 m.
102	F	47	M.M.	S.N.	26 m.
103	H	64	M.B.	cou	s.n.
104	F	26	M.B.	cuir. chevelu	F.
105	F	24	M.B.	ombilic	F.
106	H	32	M.M.	oeil	5 m.
107	H	33	M.B.	orteil	F.
108	F	38	M.B.	tronc	F.
109	F	35	M.B.	cou	F.
110	H	17	M.B.	région mammaire	s.n.
111	H	48	M.M.	plante du pied	5 m.
112	F	16	M.B.	avant-bras	F.
113	F	44	M.B.	cou	F.
114	F	73	M.M.	loc.inc.	év.inc.
115	F	42	M.B.	tronc	F.
116	F	40	M.B.	menton	s.n.
117	F	87	M.M.	joue	év.inc.
118	F	52	M.M.	tronc	4 a.
119	F	70	M.M.	joue	19m.
120	F	46	M.M.	loc.inc.	év.inc.
121	F	54	M.B.	bras	F.
122	F	30	M.B.	nez	s;n.
123	H	82	M.M.	M.I.	19 m.
124	F	62	M.M.	avant bras	4 a.
125	F	70	M.M.	cou	év.inc.
126	F	32	M.B.	cou	F.
127	F	64	M.M.	face	St.a.
128	F	29	M.B.	tronc	D.C.(m.i.)
129	F	56	M.M.	sous-unguéal	14 m.
130	H	43	M.B.	avant-bras	D.C.(m.i.)
131	H	37	M.B.	tronc	F.
132	F	35	M.M.	loc. inc.	év.inc.
133	F	39	M.M.	loc.inc.	év.inc.
134	F	40	M.B.	face	F.
135	F	45	M.B.	cuisse	s.n.
136	F	32	M.B.	dos	F.
137	F	62	M.B.	thorax	F.
138	F	82	M.M.	nez	2 a.

N° du Cas	Sexe	Age	Nature de la Lésion	Localisation	Evolution
139	H	13	Mélanome juvénile de Spitz	fesse	F.
140	F	38	Nevus bleu	pied	F.
141	F	36	M.M.	thorax	7 a.
142	F	56	M.M.	paume	év.inc.
143	F	34	M.B.	dos	D.C. (m.i.)
144	F	39	M.B.	thorax	s.n.
145	F	42	M.M.	sous-unguéal	St. a.
146	F	49	M.M.	cloison nasale	8 m.
147	H	12	M.B.	lèvre	F.
148	F	33	M.M.	nez	St.a.
149	F	41	M.M.	plante du pied	1 a.
150	H	80	M.M.	cou	D.C.(m.i.)
151	H	16	M.B.	tronc	F
152	F	40	M.M.	loc.inc.	év. inc.
153	H	32	M.B.	bras	F
154	F	55	M.M.	nez	5 a. $\frac{1}{2}$
155	F	75	M.B.	pli inguinal	D.C.(m.i.)
156	F	26	M.B.	face	F
157	F	27	M.B.	face	s.n.
158	F	54	M.B.	thorax	D.C.(m.i.)
159	F	50	M.M.	oeil	14 m.
160	H	60	M.M.	M.I.	St. a.
161	H	72	M.M.	thorax	D.C. (m.i.)
162	F	31	M.M.	loc.inc.	év.inc.
163	H	27	M.B.	ombilic	F.
164	H	54	M.M.	dos	St. a.

ETUDE STATISTIQUE

1 - FREQUENCE GENERALE.

Nous relevons au total : 61 mélanomes
bénins
103 mélanomes
malins.

Pour une partie de notre matériel (soit 39 mélanomes malins et la totalité des mélanomes bénins) nous avons pu effectuer le décompte des tumeurs malignes et bénignes arrivées au laboratoire pendant les mêmes périodes. Nous avons distingué d'une part les tumeurs dans leur ensemble, quelle que soit leur localisation, d'autre part les tumeurs cutanées (voir tableau 1). L'accroissement régulier de tous les chiffres au cours des années ne présente pas une grande signification : il correspond surtout à une augmentation de l'activité du Service d'Anatomie Pathologique du C.H.U. de Clermont-Ferrand. Par contre les pourcentages sont plus intéressants. Pendant un peu plus de 4 ans en effet (seuls les deux premiers mois de 1965 étant comptés dans cette étude) il est arrivé dans nos laboratoires 2648 tumeurs malignes, parmi lesquelles 39 mélanomes malins (les 64 autres cas de notre matériel nous ayant été dans leur presque totalité obligeamment communiqués par Monsieur le Professeur LIMOUSIN). Le pourcentage est donc de 1,4 % de mélanomes malins par rapport à l'ensemble des tumeurs malignes. Parmi les 2648 cas, 294 avaient une localisation cutanée. Les mélanomes malins cutanés représentent donc 13,2 % de toutes les tumeurs malignes de la peau.

D'autre part dans l'ensemble de notre matériel (103 mélanomes malins) 18 cas seulement ont été trouvés antérieurement au 1er mars 1945, c'est-à-dire qu'en 20 ans, entre le 1er mars 1945 et le 1er mars 1965, 85 mélanomes malins ont été diagnostiqués à Clermont-Ferrand. Or le nombre d'habitants de la ville elle-même et de sa zone d'influence (nous entendons sur le plan anatomopathologique bien entendu) ne dépasse pas 300.000.

Nombre de	tumeurs malignes en général (y compris les M.M.)	T. malignes cutanées (y compris les M.M. cutanées)	de M.M.
1960	478	66	7
1961	461	51	8
1962	429	48	4
1963	399	46	10
1964	670	71	8
1965 (2 premiers mois seulement)	211	12	2
Total	2,648	294	39

Nombre de	tumeurs bénignes en général (y compris les M.B.)	t. bénignes cutanées (y compris les M.B. cutanées)	de M.B.
1960	223	32	8
1961	228	35	7
1962	170	31	8
1963	198	46	11
1964	486	108	25
1965	168	28	2
Total	1,473	280	61

Ces chiffres sont donc nettement supérieurs à ceux de la plupart des statistiques publiées. Si nous reprenons les chiffres cités par TRAMIER dans les Archives de médecine générale et tropicale, nous nous apercevons que MIESCHER n'a rencontré que 35 mélanomes malins en 15 ans à la clinique dermatologique de ZURICH, DUESBERG et LAVIGNE 98 en 25 ans au Centre anticancéreux de LIEGE, PACK 957 en 30 ans au Memorial Hôpital de NEW-YORK, NOGUER-MORE 42 en 20 ans au Service dermatologique de BARCELONE. ACKERMAN, sur 22.000 autopsies effectuées dans les hôpitaux de WASHINGTON n'a retrouvé que 12 protocoles concernant des mélanomes malins. Enfin LUND et KRAUS, dans Atlas of Tumor Pathology relèvent un pourcentage d'autopsies de mélanomes malins de 0,11 % chez les Hommes et de 0,12 % chez les Femmes. Au total selon leurs chiffres, les mélanomes malins constituent respectivement 1,1 % et 1 % de toutes les tumeurs malignes des Hommes et des Femmes. Or nos chiffres, rappelons-le sont de 1,4 % représentant 103 mélanomes malins dont 85 en 20 ans. Et parmi ces 85 mélanomes malins, 39 nous furent communiqués entre fin 1959 et début 1965 soit en un peu plus de 5 ans.

A ces 39 cas correspondent répétons-le la totalité de nos mélanomes bénins, c'est-à-dire 61 cas reçus dans le même laboratoire pendant la même période. Ces deux nombres mis face à face laissent apparaître une proportion de 39 % de mélanomes malins, soit plus de 1 mélanome malin pour 3 mélanomes bénins. Ces chiffres sont là encore très élevés mais ici il existe une explication simple, qui repose sur la confiance qu'ont les dermatologistes dans les données cliniques : lorsqu'ils pensent pouvoir être certains de la bénignité d'un mélanome il arrive qu'ils n'en demandent point l'examen histologique. Ce pour des raisons qui souvent ne sont pas négligeables mais dont les conséquences sont gênantes pour une étude statistique précise, et surtout qui risquent d'aboutir à une erreur gravissime. Quoi qu'il en soit, tel que notre matériel se

présente à nous, les mélanomes bénins constituent 4,14 % de toutes les tumeurs bénignes et 25,35 % des tumeurs bénignes cutanées.

2 - REPARTITION SELON LE SEXE ET L'AGE.

Parmi les 61 mélanomes bénins, 22 sont apparus chez l'Homme et 39 chez la Femme. Parmi les 103 mélanomes malins, 31 ont atteint des hommes, 72 des femmes. On retrouve donc ici cette fréquence plus grande dans le sexe féminin que signalent absolument tous les auteurs. 64 % environ des mélanomes bénins et 70 % des mélanomes malins apparaissent chez des femmes. L'analyse des fréquences par tranche d'âges (voir tableau 2) révèle que cette prédominance de l'atteinte féminine est surtout accentuée pour les mélanomes malins entre 17 et 30 ans, reste forte entre 30 et 50 ans, s'atténue beaucoup ensuite pour disparaître après 70 ans, (voir graphique 3) C'est ainsi que chez l'homme 9 cas sur 31, soit 29 % environ apparaissent avant 50 ans alors que chez la femme 39 cas sur 72 apparaissent avant 50 ans, soit 54 % environ. Cette tendance est encore plus marquée dans les décades inférieures puisqu'avant 40 ans, 85 % environ de nos malades sont des femmes alors qu'après 60 ans la proportion est seulement de 56 % environ de femmes.

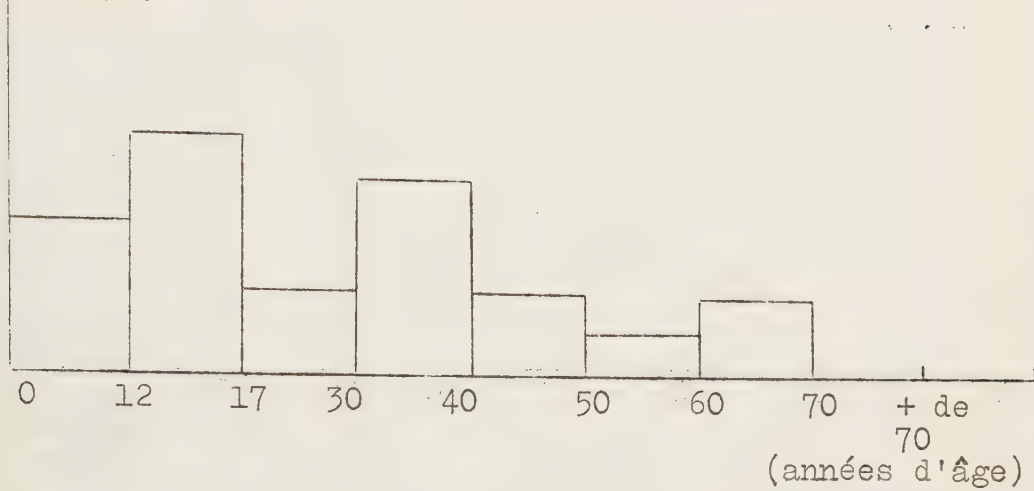
Ainsi la majorité des mélanomes malins atteint l'homme âgé (environ 70 % après 50 ans, 60 % après 60 ans) et la femme jeune (55 % avant 50 ans). Ceci d'autant plus que dans notre matériel aucun mélanome malin n'apparaît avant 17 ans de sorte que la répartition s'effectue entre 6 décades. Or, chez l'homme la proportion est seulement de 29 % environ pour les 3 premières de ces décades (17 à 50 ans) contre 55 % chez la femme. Ces chiffres sont conformes à ceux de DUPERRAT dont 80 % des malades au-dessous de 30 ans sont des femmes.

Cette tendance ne se retrouve pas avec les mélanomes bénins puisque plus de 85 % d'entre

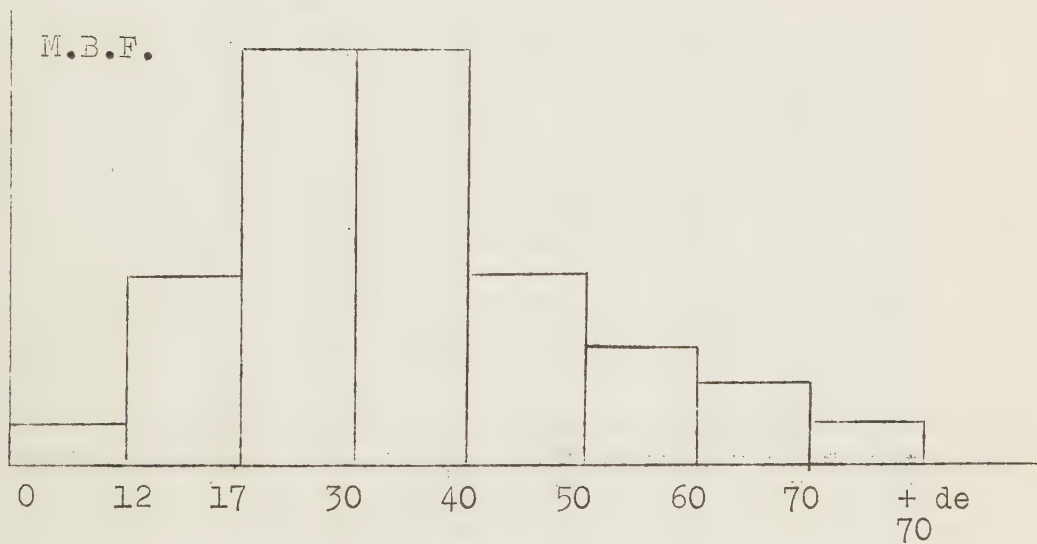
Nombre de cas

Graphique 3

M.B.H.



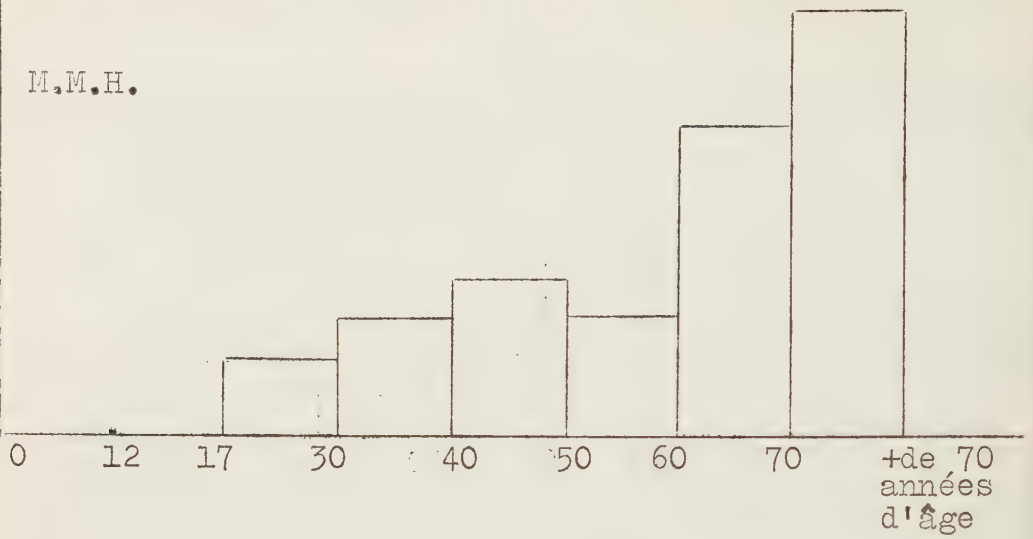
M.B.F.



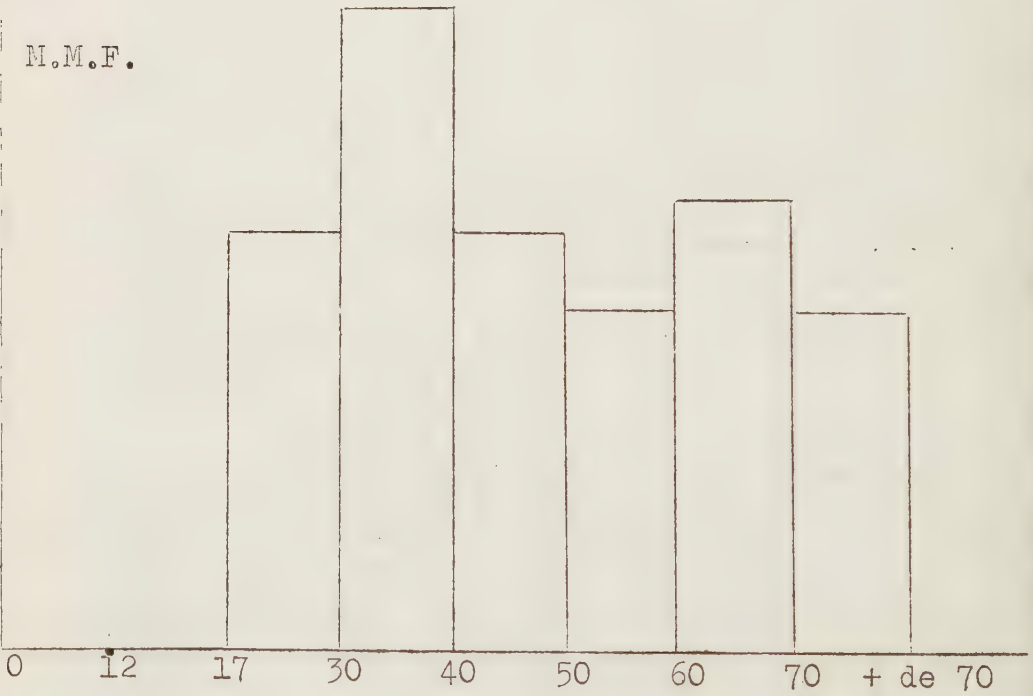
Graphique 3

Nombre de cas

M.M.H.



M.M.F.



eux apparaissent avant 50 ans chez les hommes comme chez les femmes. Si le mélanome malin est l'apanage de l'homme âgé et de la femme jeune, le mélanome bénin est l'apanage du sujet jeune quel que soit son sexe.

3 - LOCALISATION.

La plupart des auteurs s'accordent à dire que la localisation préférentielle des mélanomes malins est représentée par les membres inférieurs. C'est ce qui ressort en particulier d'une étude effectuée par RAVEN et portant sur 2193 cas de mélanomes malins relevés dans la littérature dont 1725 cutanés (78,6 %) : les localisations aux membres inférieurs prédominent nettement (24,3 %) Puis viennent la tête (19,1%), le tronc (14,7 %), les membres supérieurs (9,5 %), la région anorectale et les organes génitaux externes représentant le reste.

Le tableau 4 montre que nos propres résultats sont très semblables, au moins en ce qui concerne les mélanomes malins. 28 d'entre eux sont localisés aux membres inférieurs, 27 à la tête et au cou (moins l'oeil), 13 au tronc, 12 aux membres supérieurs, 15 autres ayant d'autres localisations. Encore convient-il de noter que parmi les mélanomes malins des membres supérieurs et inférieurs, 11 ont une localisation palmoplantaire, 10 intéressant la plante des pieds, 1 la paume de la main ainsi 35 % environ des mélanomes malins des membres inférieurs sont plantaires. D'autre part dans les 12 mélanomes malins des membres supérieurs deux ont une localisation sous-unguéale, tous deux chez la Femme. Il y a lieu également de remarquer la curieuse prédominance chez la femme de la localisation à la tête et au cou, alors que chez l'homme ce sont bien les membres inférieurs qui sont les plus atteints.

M.B.	8	3	7	2	1:voile du palais:
H					1:oeil
M.B.	17	4	13	5	
F					
Total:	25	7	20	7	2
M.M.	7	1	6	13	3 : oeil
H					
M.M.	20	11	7	15	2:organes génitaux:
F					ext.
					2:muqueuses O.R.L.:
					1: S.N
					7:oeil
Total:	27	12	13	28	15

Localisation non précisée : 8 cas.

Avec les mélanomes bénins cette tendance est retrouvée : la tête et le cou constituent la localisation prédominante chez la femme mais cette fois également chez l'homme, de sorte qu'elle arrive en tête avec 25 cas dans les 2 sexes, suivie du tronc (20 cas), les membres supérieurs et inférieurs étant ensuite à égalité (7 cas chacun). Cette prédominance de l'atteinte de la tête et du cou chez la femme tant pour les mélanomes malins que pour les mélanomes bénins étonne quelque peu car elle n'est que très rarement signalée dans la littérature.

Précisons enfin que 13 mélanomes malins sur 95 ont une localisation non cutanée, soit une proportion de plus de 13 %. Celle-ci tombe à 3 % environ pour les mélanomes bénins.

4 - MACROSCOPIE ET SIGNES CLINIQUES DES MELANOMES BENINS : ETUDE STATISTIQUE.

Taille : la plupart des mélanomes bénins sont assez peu volumineux. 41 % d'entre eux mesurent entre 0,5 et 1 centimètre de diamètre, 62 % sont égaux ou inférieurs à 1 centimètre. Deux seulement ont entre 2 et 5 centimètres, deux plus de 5 centimètres.

Couleur : 33 % des mélanomes bénins sont noirs (contre 44 % pour les mélanomes malins) . Les autres mélanomes bénins se partagent entre le gris, le marron ou le rose (10 sont de couleur chair dont tous les mélanomes juvéniles). Aucun ne présente une coloration hétérogène alors que c'est le cas pour 10 % des mélanomes malins.

Forme générale : la majorité des mélanomes bénins présente une forme régulière, ronde ou ovale (64 %). Les mélanomes bénins plans, que nous définirons plus loin sous le nom de lentigo sont assez peu fréquemment rencontrés dans notre matériel, puisque leur proportion est de 14 % seulement. De même la répartition est inégale entre les mélanomes bénins pileux (21 %) et glabres.

Parmi les motifs d'exérèse nous relevons

- essentiellement le traumatisme récent (23% des cas)
- puis la localisation du mélanome bénin dans un endroit fréquemment irrité (par le rasage par exemple) : cette raison est à l'origine de l'exérèse dans 19 % des cas environ.
- viennent ensuite les motifs esthétiques et préventifs (18 % des cas chacun). Il est à noter ici que les raisons esthétiques sont plus fréquemment retrouvées chez les femmes (9 fois) que chez les hommes (2 fois).
- puis nous trouvons dans l'ordre : l'apparition d'un élément inflammatoire (plus de 11 % des cas), d'un saignement, d'un accroissement subit, une lésion douloureuse (1).

L'instrument employé lors de l'exérèse, enfin, a été soit le bistouri simple, soit le bistouri électrique avec une préférence extrêmement marquée pour ce dernier puisqu'il fut utilisé dans plus de 60 % des cas. L'association des deux a été employée dans près de 20 % des cas. Au total l'ablation des mélanomes bénins a été pratiquée au bistouri électrique seul ou associé dans plus de 80 % des cas.

5 - MACROSCOPIE ET SIGNES CLINIQUES DES MELANOMES MALINS : ETUDE STATISTIQUE.

Taille : les mélanomes malins sont généralement plus volumineux que les mélanomes bénins. La majorité d'entre eux a entre 1,5 et 2 centimètres (plus de 27 % des cas alors que 11 % environ des mélanomes bénins présentent cette taille). 19 mélanomes malins ont plus de 2 centimètres de diamètre pour 4 mélanomes bénins seulement.

(1) - On a pu s'apercevoir que le total des pourcentages dépasse 100 %. C'est que les motifs d'exérèse peuvent être multiples pour une même tumeur : ainsi une lésion peut être à la fois enflammée, douloureuse, saignante.

Couleur : nous avons dit que les mélanomes malins présentaient plus fréquemment une couleur noire (44 % des cas pour 33 % dans les mélanomes bénins). D'autre part 10 % des mélanomes malins ont une coloration hétérogène, ce qui n'est jamais constaté parmi les mélanomes bénins. Une proportion à peu près identique ne présente pas de couleur particulière. Deux sont rouges à cause d'une très importante vascularisation. Les autres se partagent entre le marron et le gris plus ou moins foncé.

Forme générale : alors que la plupart des mélanomes bénins étaient ronds ou ovales, la majorité des mélanomes malins présente un aspect irrégulier (53,5 %) 23 % seulement d'entre eux ne forment pas une tumeur saillante, 13,4 % sont munis de poils.

Parmi les motifs d'exérèse des mélanomes malins nous relevons :

- en premier lieu une augmentation de volume récente et subite de la tumeur (plus de 40 % des cas) ;
- puis le traumatisme récent (52,2 % des cas). Ces chiffres sont encore supérieurs à ceux que cite DUPERRAT (20 % des cas). Certes il est difficile de dire que dans tous ces cas (soit près du tiers des malades) le traumatisme a été la cause directe de la prolifération maligne, sans doute quelques coïncidences sont-elles possibles. Mais leur nombre est forcément limité, et ces chiffres démontrent d'une façon indéniable le rôle du traumatisme ;
- l'ulcération est également un signe très fidèle puisqu'on le retrouve dans plus de 72 % des cas. Le saignement ou le suintement des lésions est rencontré dans près de 24 % des mélanomes malins. Dans 17 % des cas, la lésion est douloureuse, dans 16 % des cas elle est le siège de phénomènes inflammatoires. Le changement de couleur constitué par un noircissement est observé dans près de 13 % des cas. Les motifs préventifs n'interviennent que dans une proportion de moins de 12 %, ce qui en dit long sur

la rapidité de développement de certains mélanomes malins et le stade tardif auquel intervient le diagnostic ;

- ensuite viennent le prurit, la localisation à une zone exposée aux traumatismes, les motifs esthétiques (4 cas tous féminins dans notre matériel). La présence de tumeurs filles autour du mélanome malin primitif est enfin constatée dans 11,8 % des cas.

Une question extrêmement intéressante et très débattue concerne la préexistence des mélanomes bénins.

Pour notre part

- nous avons pu établir avec certitude cette préexistence dans 45 mélanomes malins. Parmi ces 45 mélanomes bénins préexistants, 2 seulement étaient munis de poils. Ce qui confirme bien le caractère exceptionnel de la dégénérescence des mélanomes bénins pileux.
- nous avons pu établir avec certitude que cette préexistence était absente dans 15 mélanomes malins.
- nous n'avons pu avoir de certitude sur ce point dans 36 mélanomes malins, les 7 tumeurs restantes de notre matériel s'étant développées à partir d'autres lésions comme nous le verrons plus loin.

Au total si nous faisons porter notre calcul sur les cas où nous avons obtenu des renseignements précis, 67,1 % de nos mélanomes malins se sont développés à partir de mélanomes bénins préexistants. Ces chiffres concordent avec ceux que rapporte DUPERRAT (60 %) et ils prouvent non seulement que la dégénérescence des mélanomes bénins est possible mais aussi qu'elle constitue la principale origine des mélanomes malins. Sur ce point enfin, il n'y a pas de différence sensible entre les deux sexes.

Nous parlions il y a un instant d'autres lésions préexistantes : précisons qu'il s'agissait :

- 1 fois d'une mélanose de DUBREUILH ;
- 1 fois d'un furoncle ;
- 2 fois d'une brûlure, dont 1 par coup de soleil grave ;
- 1 fois d'un cancroïde apparu 11 ans auparavant ;
- 1 fois d'une opération sur un bec de lièvre ;
- 1 fois d'une blessure (sans autre précision).

Ajoutons enfin que dans 2 cas a été établie la notion d'une gravidité associée. Dans les 2 cas l'évolution a été foudroyante, durant moins de 6 mois. Cela confirme bien l'influence désastreuse qu'exerce le plus souvent la grossesse sur les mélanomes malins, comme d'ailleurs le signalent tous les auteurs.

Nous évoquerons les méthodes d'exérèse des mélanomes malins plus loin afin de pouvoir établir une comparaison plus étroite avec leur évolution.

6 - MICROSCOPIE DES MELANOMES BENINS : ETUDE STATISTIQUE.

Nous avons tout d'abord tenté de classer tous nos mélanomes bénins en 3 catégories histologiques distinguant les formes intraépidermiques pures, les formes intradermiques pures et les formes composées (comportant une prolifération de mélanocytes, à la fois dans le derme et l'épiderme).

- Mélanomes bénins intraépidermiques : nous n'avons pu en trouver que 4, dont 3 chez la femme.
- Mélanomes bénins intradermiques : nous en avons décompté 22 dont 13 chez la femme.
- Mélanomes bénins composés constituent le contingent le plus important avec 35 cas, soit plus de 55 % des cas.

Ainsi, en ajoutant à ces derniers les mélanomes bénins intraépidermiques purs, nous trouvons une prolifération de mélanocytes dans l'épiderme dans près de 84 % des cas. Ces chiffres sont semblables à ceux de BILIES qui trouve une composante intraépidermique dans 2/3 des cas. Ils sont par contre différents de ceux cités par BECKER (dans les résultats de cet auteur 82,3 % des mélanomes sont purement dermiques, 15 % seulement sont mixtes) sauf pour les formes épidermiques pures (2,1 % contre 6,5 % dans notre propre matériel).

D'autre part nous avons dénombré les zones de jonction. Celles-ci, il convient de le préciser, constituent une prolifération intraépidermique dans la mesure où il y a refoulement et non dépassement de la basale. Mais dans la presque totalité des cas, nous avons constaté une participation dermique ce qui n'est pas étonnant puisque ces aspects témoignent d'une certaine tendance prolifératrice. Ainsi presque toutes les zones de jonction ont été trouvées dans des mélanomes bénins composés. Il en existait 22 cas dans notre matériel, constituant une proportion de 36 % environ. Parmi elles, 8 constituaient des images "en goutte d'eau" (Abptrofung). D'autre part il n'existe pas de différence sensible dans cette répartition entre les deux sexes.

Par ailleurs, nous avons dit précédemment avoir trouvé 14 % de lentigo dans notre matériel. Parmi ceux-ci 2 seulement étaient purement intraépidermiques, tous les autres étaient des mélanomes bénins composés. De plus les images de jonction y étaient fréquentes (6 cas, soit plus du quart de toutes les images de jonction). Cela aussi est compréhensible dans la mesure où les lentigos, lésions de la plus grande banalité ne sont enlevées que lorsqu'il s'y produit une modification suspecte.

La question du polymorphisme des mélanomes étant très discutée, nous avons tenté de distinguer :

- des mélanomes bénins à cellules rondes prédominantes : elles constituent 34 % des cas.
- des mélanomes bénins à cellules polyhédriques : près de 23 % des cas. Notons que dans cette catégorie il convient de placer les cellules stellaires avec prolongements dendritiques. Nous en avons parfois rencontrées sans que leur fréquence ait pu être déterminée exactement.
- des mélanomes bénins à cellules fusiformes prédominantes : plus de 11 % des cas.

Dans 31 % des cas, soit près du 1/3 de notre matériel il n'a pas été possible de retrouver une prédominance quelconque : il s'agissait de mélanomes bénins à cellules polymorphes. Encore faut-il s'entendre sur le terme polymorphe. Si l'on définit ainsi tout mélanome présentant plusieurs sortes de cellules, 95 % de ces tumeurs pourront être qualifiées de polymorphes. Par contre dans un grand nombre de cas il est possible de trouver une prédominance de telle ou telle forme. Cela est impossible dans 31 % des mélanomes bénins de notre matériel et ce sont eux que nous appelons polymorphes. Il n'en reste pas moins parfaitement justifié d'insister sur la tendance au polymorphisme de ces tumeurs.

Il nous a paru intéressant de relever le nombre des hyperkératoses et des hyperplasies épidermiques associées aux mélanomes bénins puis d'effectuer un rapprochement avec la fréquence des diagnostics cliniques erronés.

- nous avons trouvé 9 cas d'hyperkératose. Pour cinq d'entre eux ou bien le diagnostic n'avait pas été fait, ou bien il était inexact ;
- dans 11 cas d'hyperplasie papillomateuse de l'épiderme le nombre de diagnostics erronés ou absents était de 7 ;
- il était de 16 dans 19 cas où s'associaient hyperkératose et hyperplasie.

Morphologie nucléaire des mélanomes malins .

- il est fréquent de rencontrer des mitoses dans les mélanomes malins : elles sont nombreuses dans 41 mélanomes malins soit près de 40 % du matériel.

Toutes ces mitoses ne sont pas anormales puisque c'est seulement le cas dans 22 mélanomes malins, soit 21,3 % du matériel.

- BINES insiste sur la position excentrique du noyau dans la cellule : nous avons trouvé ce signe dans 23 mélanomes malins soit 22,3 % des cas.

- dans 8 cas nous avons constaté la présence de cellules à plusieurs noyaux, dans 7 cas de noyaux à 2 ou 3 nucléoles.

- les inclusions intra nucléaires ne sont pas rares : 12 mélanomes malins en présentent.

- la structure radiée de la chromatine dans le noyau sur laquelle insistent plusieurs auteurs a été constatée dans 17 mélanomes malins soit dans 16,5 % des cas.

Structure tumorale : nous allons là encore distinguer plusieurs catégories.

- rappelons immédiatement ce que nous disions plus haut, c'est-à-dire que 48,5 % des mélanomes malins présentent un polymorphisme cellulaire et structural tel qu'ils échappent à toute description.

- mise à part cette portion du matériel, les aspects pseudo-épithéliomateux sont les plus fréquents : 19 cas (18,4 %)

- puis viennent les aspects pseudo sarcomateux : 15 cas (14,5 %)

- l'association de ces 2 aspects a été observée dans 5 cas.

- enfin nous avons remarqué une structure endocrinoïde dans 9 cas.

Le stroma.

- il est pratiquement inexistant dans 15 mélanomes malins soit près de 15 % des cas.
- à l'inverse il est rare de trouver un stroma important. Nous n'en avons constaté que dans 7 mélanomes malins.
- tous les auteurs insistent sur l'importante vascularisation des mélanomes malins. Pour notre part nous avons retrouvé cette caractéristique dans 31 mélanomes malins, soit plus de 30 % des cas, ce qui confirme bien l'importance de ce signe.
- dans 20 mélanomes malins soit 19,4 % des cas a été rencontrée une importante infiltration oedémateuse.
- enfin des infiltrats inflammatoires, ont été remarqués dans 23 mélanomes malins soit plus de 22 % des cas.

Lésions associées.

- la nécrose est l'un des aspects essentiels des mélanomes malins. Elle y est très fréquente puis que nous l'avons trouvée dans 42 cas, soit une proportion de 40,7 %.
- quant à l'ulcération, elle est encore plus fréquente avec, comme nous avons eu l'occasion de le dire, une proportion de 72,8 % des cas.

Il nous a paru également intéressant de relever le nombre de mélanomes malins où à cet aspect est associée la présence de thèques intra épidermiques (il nous semble en effet, comme nous l'exposerons plus loin, qu'il y a relation de cause à effet entre ces deux modifications) Or elles sont associées dans 52 des 63 mélanomes malins où se trouvent des thèques soit dans une proportion de 82,5 %

- la papillomatose et l'hyperkératose épidermique soit seules, soit associées se retrouvent dans 28 mélanomes malins soit 27 % environ des cas. Rappelons que nous les avons constatées dans 39 mélanomes bénins soit près de 64 % d'entre eux. La proportion était nettement

supérieure et sans doute cela s'explique-t-il par la rapidité d'évolution de certains mélanomes malins, ce qui ne laisse pas le temps à ces lésions d'accompagnement de se développer.

- enfin dans 12 mélanomes malins ont été trouvées des embolies lymphatiques ou vasculaires.

La pigmentation des mélanomes malins.

- dans 72 mélanomes malins (soit 69,9 % des cas) la présence de mélanine était évidente, souvent dès la coloration des lames à l'hématéine-eosine. Ces 72 mélanomes malins se répartissaient comme suit : 50 atteignaient des femmes, 22 des hommes. Ces mélanomes malins pouvaient donc être qualifiés de pigmentés.

- dans 16 mélanomes malins (dont 12 chez des femmes) il fut difficile de mettre le pigment en évidence même avec les colorations spécifiques de la mélanine. Celle-ci n'existait qu'en faible quantité. Il s'agissait là de mélanomes malins partiellement achromiques (15,5 %).

- dans 15 mélanomes malins (dont 10 chez des femmes) toutes les investigations échouèrent à mettre en évidence la plus minime trace de pigment. C'étaient là des mélanomes malins totalement achromiques (14,5 %).

Par ailleurs il nous a semblé intéressant d'établir une comparaison entre d'une part la concordance du diagnostic clinique avec le diagnostic histologique et d'autre part le caractère pigmenté ou non des mélanomes malins.

- précisons immédiatement que 76 mélanomes malins sur 103 ont fait l'objet d'un diagnostic de la part du médecin ou du chirurgien ;

- ces 76 diagnostics cliniques concernaient 51 mélanomes malins pigmentés (nous entendons par là ayant macroscopiquement une coloration noire brune ou grise) et 25 mélanomes malins non pigmentés (nous entendons par là n'ayant macroscopiquement aucune couleur particulière :

certains d'entre eux se sont ensuite révélés à l'histologie contenir de faibles quantités de mélanine non discernables cliniquement. Il s'agit de mélanomes malins partiellement achromiques - or il y avait concordance entre le diagnostic clinique et le diagnostic histologique dans la totalité des 51 mélanomes malins pigmentés ; - par contre cette concordance n'existait que dans 5 cas sur les 25 mélanomes malins non pigmentés. L'absence de pigmentation clinique faisait donc tomber la fréquence des diagnostics exacts de 100 % à 20 %.

9 - TRAITEMENT DES MELANOMES MALINS : ETUDE STATISTIQUE.

Instruments utilisés.

- c'est là encore le bistouri électrique qui est le plus employé, soit seul (58 cas), soit associé au bistouri simple (7 cas), donc au total dans 77,38 % des cas (le renseignement n'a pu être obtenu dans 19 cas).
- le bistouri simple a donc été utilisé dans 22,3 % des cas. La différence est trop minime entre ces chiffres et ceux trouvés pour les mélanomes bénins (19,6 % des cas) pour qu'elle ait une quelconque signification. ;

Par contre il ressort de ces résultats que tant pour les mélanomes malins que pour les mélanomes bénins le bistouri électrique est préféré au bistouri ordinaire dans la grande majorité des cas.

Méthode d'ablation utilisée : celle-ci n'a pu être précisée dans 16 cas. D'autre part nous avons systématiquement établi des comparaisons entre le mode d'exérèse et la durée de l'évolution (voir tableau 5).

- dans 4 cas il a été pratiqué une simple biopsie exérèse, secondairement élargie après l'examen histologique. Sur ces 4 malades, l'un

Au total sur 39 mélanomes bénins dont l'aspect macroscopique était modifié par les lésions précitées, le diagnostic n'a pu être fait 28 fois soit une proportion de 72 % environ. Cette proportion tombe à 27 % pour les 22 mélanomes bénins restants dont l'aspect extérieur était dû à la seule prolifération de mélanocytes.

Enfin nous n'avons retrouvé que 8 fois l'architecture en trois zones distinctes telle que la décrit MASSON.

7 - EVOLUTION DES MELANOMES BENINS.

Sur les 61 cas de notre matériel, 13 ont été perdus de vue, 7 sont morts de maladies intercurrentes :

- 1 par embolie pulmonaire
- 1 par insuffisance cardiaque
- 2 lors d'un accident vasculaire cérébral
- 3 de maladies non précisées.

Il reste 41 cas pour lesquels aucune récurrence n'a été constatée. Ces résultats sont expliqués par l'extrême prudence avec laquelle furent posés les diagnostics de mélanome bénin : cette conclusion fut écartée systématiquement au moindre signe histologique suspect.

8 - MICROSCOPIE DES MELANOMES MALINS : ETUDE STATISTIQUE.

Position dans la peau de la prolifération tumorale.

- il faut dire tout d'abord que jamais nous n'avons trouvé de mélanomes malins purement épidermique. Tous avaient une participation dermique plus ou moins importante.
- à l'opposé la constatation d'un mélanome malin purement dermique oriente dans une certaine mesure vers le diagnostic de métastase cutanée.

Par définition le mélanome malin intéresse donc à la fois le derme et l'épiderme.
- deux problèmes statistiques restent donc posés

a - le nombre de zones de jonction : elles furent trouvées dans 74 mélanomes malins, soit 71,8 % des cas.

b - nous parlerons plus loin du mode de formation des "thèques" intraépidermiques ; nous les avons rencontrées dans 63 mélanomes malins soit dans 61, 1 % des cas.

Morphologie cellulaire des Mélanomes malins.

Si nous reprenons les catégories définies à propos des mélanomes bénins, nous trouvons :

- 1 - 20 mélanomes malins, à cellules fusiformes prédominantes (19,4 %)
- 2 - 18 mélanomes malins à cellules rondes ou globuleuses prédominantes (17,4 %)
- 3 - 15 mélanomes malins à cellules polyhédriques prédominantes (14,5 %)
- 4 - dans les autres mélanomes malins le désordre était tel qu'il fut impossible de déterminer un type de cellule prépondérant ou même une quelconque structure. Ces mélanomes malins polymorphes représentent donc 48,5 % du matériel.

La comparaison avec les mélanomes bénins met en évidence dans les mélanomes malins une diminution en pourcentage des catégories 2 et 3. Par contre, il existe une forte augmentation des catégories 1 et 4. Ceci permet de conclure qu'il y a plus fréquemment des cellules fusiformes dans les mélanomes malins mais surtout qu'ils sont beaucoup plus polymorphes que les mélanomes bénins.

Précisons enfin que nous n'avons trouvé des cytoplasmes basophiles que dans 10 cas. La basophilie n'est donc pas une tendance marquée des mélanomes malins.

a été stabilisé (1) 6 mois ; les autres respectivement 1 an, 2 ans et plus de 4 ans (2).

- dans 3 cas il a été pratiqué une exérèse "économique" (3). Aucun des 3 malades concernés ne survécut plus de 6 mois.

- l'exérèse large est l'intervention la plus couramment pratiquée : 79,3 % des cas (69 mélanomes malins). Ceux-ci se répartissent de la façon suivante :

- 29,8 % des malades ont survécu 6 mois ou moins de 6 mois.

- 26,8 % ont survécu entre 6 mois et 1 an

- 22,3 % ont survécu entre 1 et 2 ans

- ensuite ces pourcentages tombent puisque 4 malades seulement furent stabilisés 3 ans, 5 le furent pendant 4 ans, 5 au-delà.

- l'amputation avec désarticulation ne fut pratiquée que 4 fois. Sur ces 4 malades, aucun ne survécut moins de 3 ans. L'un d'eux fut stabilisé 3 ans, un autre 4 ans, 2 survécurent plus de 5 ans.

- les amputations simples sont au nombre de 7 : un malade fut stabilisé 1 an, trois pendant 2 ans, deux malades survécurent 3 ans, un plus de 4 ans.

L'étude statistique des procédés thérapeutiques comparés à l'évolution est plus intéressante encore, bien qu'elle n'ait pu porter que sur 81 cas (dans 6 cas nous connaissions le mode d'exérèse et l'évolution mais sans autre précision).

- les interventions isolées, sans curage ganglionnaire ni radiothérapie sont au nombre de 27. Ce sont donc hélas les plus fréquentes (33,3%). Ce sont elles aussi qui ont le plus fort

(1) - par ce terme nous entendons le délai écoulé entre la thérapeutique et la première récurrence ou métastase.

(2) - l'expression "plus de 4 ans" est fort imprécise. Elle concerne les malades revus par leur médecin après 4 ans par exemple, alors stabilisés, mais perdus de vue ensuite.

(3) - c'est-à-dire qu'à l'examen histologique il a été constaté que l'ablation était incomplète sans que cependant elle ait été complétée secondairement.

S T A B I L I S A T I O N

	Nombre total	6 mois	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	plus de 4 ans
biopsie exérèse élargie secondai- rement	4	1	1	1			1
exérèse écono- mique	3	3					
exérèse large	69 (Ic=2)	20	18	15	4	5	5
Amputation avec désarticulation	4				1	1	2
Amputation sans désarticula- tion	7		1	3	2		1
intervention : isolée	27	17	7		1		2
intervention + : curage + radio- thérapie	pré : 1 post : 15 pré+post : 9		1	1 5 3	3 2	3 2	3 2
intervention + : curage ganglion-	5		2	2	1		

pourcentage de survies égales ou inférieures à 6 mois (62,9 % des malades). Ensuite 7 cas sont stabilisés entre 6 mois et 1 an, un cas pendant 3 ans, 2 pendant plus de 4 ans.

- les interventions accompagnées à la fois de curage ganglionnaire et de radiothérapie sont au nombre de 25. Il est significatif de constater que sur ces 25 malades aucun ne survécut moins de 1 an. Un seul d'ailleurs ne fut stabilisé que 1 an. 36 % survécurent 2 ans. Ensuite 5 malades survécurent pendant 3 ans, 5 pendant 4 ans, 5 au-delà. Au total avec ces méthodes thérapeutiques, 96 % des malades survivent 2 ans ou plus. Ce pourcentage tombe à 11,1 % avec les interventions isolées.

Nous avons tenté de distinguer entre la radiothérapie pré-opératoire seule, post-opératoire seule ou à la fois pré et post opératoire. Mais nos résultats ne sont pas significatifs.

- certaines interventions ont été accompagnées de curage ganglionnaire seul. Elles sont au nombre de 5. Dans cette catégorie 2 malades survécurent pendant 1 an, 2 pendant 2 ans, 1 pendant 3 ans.

- d'autres fois au contraire c'est la radiothérapie qui seule accompagne l'intervention. C'est le cas pour 24 malades. 4 d'entre eux survécurent pendant 6 mois ou moins, 8 pendant 1 an, 8 pendant 2 ans, 1 pendant 3 ans, et 2 pendant plus de 4 ans. Cependant ici 16,6 % des malades seulement survivent 3 ans en plus, alors que ce pourcentage était de 60 % dans les interventions avec à la fois curage ganglionnaire et radiothérapie.

10 - EVOLUTION DES MELANOMES MALINS.

Récidives locales : leur nombre total est de 26. Parmi elles 9 apparurent en 6 mois, 5 en 1 an, 6 en 2 ans, 2 en 4 ans, 1 en 5 ans et 1 au-delà.

Métastases : il en fut constaté dans 48 mélanomes malins, 18 chez l'homme, 30 chez la femme.

- 14 apparurent en 6 mois, 12 en 1 an, 13 en 2 ans, 6 en 3 ans, 1 en 4 ans. On remarque que plus de 80 % d'entre elles se révélèrent dans les 2 ans qui suivirent l'apparition du cancer.
- leur localisation préférentielle est constituée par les ganglions tributaires de la tumeur primitive : 13 cas. Encore faut-il ajouter à ce chiffre les cas où lors de l'intervention initiale il fut pratiqué un curage de ganglions où l'histologie révéla des métastases.
- puis viennent les localisations cutanées (11 cas) dans les autres territoires ganglionnaires (6 cas) : le foie et les poumons (5 cas chacun), le tissu osseux (3 cas), le système nerveux et l'intestin (2 cas chacun), la vésicule biliaire (1 cas). Enfin dans 4 cas apparurent rapidement des métastases généralisées.

Evolution totale des mélanomes malins (1)

- 18,6 % des malades survécurent 6 mois ou moins de 6 mois ;
- 16,2 % survécurent entre 6 mois et 1 an ;
- le même pourcentage survécut entre 1 an et 18 mois ;
- 10,4 % des malades survécurent entre 18 mois et 2 ans.
- 6,9 % d'entre eux survécurent entre 2 ans et 30 mois
- le même pourcentage survécut entre 30 mois et 3 ans ;
- 9,3 % survécut entre 3 et 4 ans ;
- enfin 1 malade ne décéda qu'au bout de 5 ans, 5 au-delà (ces cinq malades étaient des femmes). 7 sont apparemment stabilisés actuellement.
- il y eut 6 décès avant 5 ans pour maladies intercurrentes, 1 après 5 ans. Parmi ces 7 maladies, 4 n'ont pu être précisées. Sur les 3 restantes nous relevons un infarctus du myocarde, un traumatisme cranien, une cirrhose éthylique.

(1) - Nous entendons par là le délai entre l'apparition du cancer et le décès.

Il ressort de tous ces chiffres que plus de la moitié des malades (51,1 %) décédèrent 18 mois ou moins de 18 mois après l'apparition de leur mélanomes malins. D'autre part si nous comparons l'évolution dans les deux sexes, il apparaît qu'elle est plus rapide chez la femme puisque cette évolution en 18 mois ou moins concerne 54,2 % des femmes contre 44,4 % des hommes.

Un autre point doit être souligné : il semble que l'apparition d'une récurrence ou d'une métastase soit de très mauvais pronostic puisque dans deux cas sur trois la mort est survenue dans les 6 mois qui suivirent.

Il convient maintenant d'établir un rapport entre d'une part la durée de l'évolution (1) et d'autre part la pigmentation, la différenciation, l'ulcération des mélanomes malins (voir tableau 6).

- nous remarquons tout d'abord que parmi les mélanomes malins totalement achromiques, plus de 53 % eurent une évolution égale ou inférieure à 6 mois. Ce pourcentage tombe à moins de 20 % parmi les mélanomes malins pigmentés. De même en groupant ensemble les mélanomes malins achromiques et les mélanomes malins très peu pigmentés (ou partiellement achromiques) on constate que 51,6 % des cas survivent 1 an ou moins, chiffre qui tombe à 38,8 % avec les mélanomes malins pigmentés.

- le caractère indifférencié des cellules est également un bon critère puisque parmi les mélanomes malins où nous l'avons constaté, 47,6 % ont une évolution qui ne dépasse pas 6 mois alors que ce chiffre tombe à 11,3 % parmi les mélanomes malins bien différenciés.

- enfin il nous faut remarquer également que parmi les mélanomes malins ulcérés la proportion de cas dont la durée d'évolution n'excède pas 1 an est de 46,6 %.

(1) - Ici entre l'apparition du cancer et la première récurrence ou métastase.

STABILISATION

46

	Nombre total	6 mois	1 an	2 ans	3 ans	4 ans	5 ans	+ de 5 ans	maladies intercurrentes
Tumeurs pigmentées	72 (Ic=2)	14	15	17	6	6	6	3	4
Tumeurs particulièrement achromiques	16 (Ic=7)	2	5						2
Tumeurs totale-ment achromiques	15 (Ic=3)	8	1	1	1				1
Tumeurs bien différenciées	44 (Ic=1)	5	8	9	6	5	5	1	4
Tumeurs indifférenciées	21 (Ic=4)	10	4	2					1
Tumeurs ulcérées	75 (Ic=10)	17	18	19	5	6	3	1	6

Ic : désigne les cas dont on ne connaît pas l'évolution.

Au terme de ces quelques comparaisons nous serions tenté d'affirmer que

- la présence d'ulcération
- la constatation du caractère indifférencié des cellules
- la pauvreté ou l'absence de pigmentation

sont autant de critères sur lesquels il est permis de baser un mauvais pronostic.

Pourtant si nous évaluons en pourcentage les cas où il y a eu concordance entre l'évolution d'une part, le pronostic histologique basé sur ces critères d'autre part, nous constatons

- que cette concordance n'est retrouvée que dans 35,8 % des cas
- qu'il y a eu au contraire une discordance plus ou moins accentuée entre l'évolution réelle et le pronostic histologique dans 64,1 % des mélanomes malins, soit dans la grande majorité des cas.

Cette constatation quelque peu désabusée nous servira de conclusion dans ce chapitre à la fois décevant et riche d'enseignements. Aussi important que soit un résultat statistique, il ne peut constituer un argument irréfutable. Sa valeur reste toujours indicative.

DEUXIEME PARTIE

ETUDE DU MELANOCYTE
NORMAL ET PATHOLOGIQUE

LE MELANOCYTE NORMAL

- Définition du Mélanocyte
- Morphologie du Mélanocyte normal en microscopie optique
- Morphologie du Mélanocyte normal en microscopie électronique
- Biochimie et physiologie du Mélanocyte normal et de la mélanine

DEFINITION DU MELANOCYTE

La notion d'appareil pigmentaire est extrêmement vague et demande à être précisée. D'autre part, la terminologie qui s'y applique est fort diverse puisqu'elle va du mélanoblaste au mélanophore en passant par la cellule de LANGERHANS, la cellule dendritique, etc...

Mais quel que soit le nom de cette cellule, il nous fait tenter, tout d'abord, d'en tracer une première esquisse. Et pour cela, nous ne pouvons mieux faire que de laisser la parole à Pierre MASSON lui-même : "le nitrate d'argent ou mieux, le nitrate d'argent ammoniacal (liquide de FONTANA) montre, dans les épidermes où les assises malpighiennes sont peu pigmentées, des cellules dessinées en noir par les grains de mélanine réductrice que contient leur protoplasma. Ces cellules sont situées dans l'assise basilaire. Ce n'est pas leur protoplasma qui est réducteur, mais seulement ses inclusions pigmentaires. Elles comportent un corps nucléé, au contact de la basale ; ce corps est turgide et fait souvent, dans le derme papillaire, une saillie qui refoule vers la profondeur cette membrane de réticuline. De ce corps partent une multitude de prolongements grêles et ramifiés dont les uns, profonds, rampent sur la basale entre les pieds des cellules palissadiques basilaires, puis s'infléchissent brusquement vers la surface, toujours entre deux cellules épithéliales et enfin s'incurvent en crosse. Chaque prolongement va coiffer une cellule malpighienne et lui distribue du pigment ; les autres prolongements, sortis de la région superficielle de la cellule rameuse, se dirigent vers la surface, s'incurvent et disparaissent au contact des cellules malpighiennes des deux ou trois couches sous jacentes.

L'étude de certaines régions cutanées (face) où ces cellules rameuses basilaires sont très espacées, montre qu'elles tiennent sous leur dépendance la pigmentation des cellules malpighiennes. Chacune d'elles forme la base d'un cylindre de cellules épithéliales pigmentées et le pigment fait défaut dans les territoires dépourvus de cellules rameuses. Ainsi se confirme chez l'homme le rôle de distributrices de pigment de ces cellules rameuses..."

Ainsi définies, ces cellules apparaissent donc bien différentes, au point de vue morphologique du moins, des éléments de la lignée malpighienne avec lesquelles elles coexistent. Mais outre ces deux sortes de cellules, il existe dans l'épiderme des éléments susceptibles de retenir notre attention. Nous ne parlons pas des cellules de MERKEL-RANVIER dont l'étude dépasserait notre propos mais des cellules de LANGERHANS.

Ce dernier, élève de VIRCHOW, découvrit dans l'épiderme, grâce à un traitement de la peau au chlorure d'or, des éléments de forme étoilée, pourvus de ramifications grêles, et dont la silhouette rappelait beaucoup les cellules dendritiques nerveuses.

Cette découverte fut à l'origine de discussions qui durent encore. Il était inévitable, en effet, qu'un rapprochement soit effectué par les auteurs entre les corpuscules de LANGERHANS et les mélanoblastes décrits plus haut par NASSON. Bien plus, d'ailleurs qu'un rapprochement, ce fut au début une véritable confusion qui s'établit entre les deux éléments. Ce, jusqu'à ce que BLOCH, en utilisant la méthode de la dopa-réaction qu'il avait découverte, mette en évidence une différence essentielle : les mélanoblastes sont dopa positifs, les corpuscules de LANGERHANS dopa négatifs.

Ainsi nettement individualisés par une épreuve cyto-chimique, les deux éléments n'en demeureraient pas moins fort semblables morphologiquement et cela conduisit P. MASSON à échafauder une séduisante explication de leurs rôles respectifs. L'auteur ne nie pas les différences qui les séparent :

- localisation exclusivement basilaire chez les cellules de LANGERHANS ;

- dopa-réaction positive avec présence de grains de mélanine dans les premiers, dopa-réaction négative avec absence de mélanine dans les seconds.

Ces différences au contraire MASSON s'en sert d'arguments à l'appui de sa théorie : il constate d'une part que les colorations ordinaires mettent en évidence la présence d'un noyau dans les corpuscules de LANGERHANS qui sont donc selon lui de véritables cellules, que d'autre part ces cellules peuvent se retrouver à tous les niveaux de l'épiderme entre la couche basilaire, siège des mélanoblastes et les couches superficielles. On connaît par ailleurs l'ascension des cellules malpighiennes depuis la couche basale où elles se reproduisent jusqu'aux couches superficielles où elles s'éliminent, changeant graduellement au fur et à mesure de leur ascension et de forme et de propriétés histo-chimiques. MASSON pose donc la question : pourquoi n'en serait-il pas de même en ce qui concerne mélanoblastes et cellules de LANGERHANS ? Les mélanoblastes, en position basilaire, en contact avec le derme nourricier, élaborent le pigment mélanique et le distribuent aux cellules malpighiennes grâce à leurs multiples ramifications. Ce sont ces mêmes ramifications rendant étroitement solidaires cellules malpighiennes et mélanoblastes qui seraient responsables de l'ascension de ces derniers en même temps que les cellules malpighiennes.

Dès lors, séparée du derme qui lui fournissait sa matière première, incapable désormais de fabriquer de la mélanine, la cellule pigmentaire perdrait peu à peu ses caractéristiques chimiques, sa positivité à la dopa réaction, deviendrait une cellule de LANGERHANS. Pourquoi, demande MASSON, serait-il interdit de penser "que mélanoblastes et corpuscules de LANGERHANS sont les mêmes éléments à des moments différents de leur évolution physiologique ?".

D'ores et déjà cette discussion nous permet d'atténuer quelque peu cette confusion de la terminologie que nous évoquions tout au début du chapitre. Il est clair, désormais que les termes de cellules de LANGERHANS et de mélanoblastes ne recouvrent pas exactement la même notion. Cette dernière appellation d'ailleurs doit elle-même, être précisée. Selon la nomenclature internationale actuellement admise, la cellule pigmentaire mélanique doit être exclusivement désignée par les termes de mélanoblaste et de mélanocyte, le mélanoblaste représentant bien entendu le stade jeune, embryonnaire de cette cellule qui devient un mélanocyte à l'état adulte. Le mélanocyte est donc une cellule de forme étoilée, munie de prolongements dendritiques, renfermant dans son cytoplasme des grains de mélanine qu'elle a elle-même produits. Ajoutons que le plus souvent cette cellule se trouve intercalée parmi d'autres cellules de nature différente c'est-à-dire dans la couche basale de l'épithélium épidermique. Font exception à cette règle, entre autres, les mélanocytes de la rétine qui forment une ligne continue de cellules pigmentaires. On voit que de la définition du mélanocyte découle celle de l'appareil pigmentaire : par ce terme, il faut entendre l'ensemble des mélanocytes du tissu ou de l'organisme considéré.

Il faut encore parler du mélanophore, cellule pouvant contenir du pigment mais n'en produisant pas, qu'on retrouve surtout chez les vertébrés inférieurs, et de certains macrophages qui peuvent occasionnellement phagocyter du pigment sans qu'il soit bien entendu question de les confondre avec de véritables mélanocytes. Ce dernier terme nous semble donc mieux que les autres se situer dans le cadre de notre propos, c'est lui qui aura par conséquent nos préférences dans la suite de cet exposé. En cela, d'ailleurs nous ne ferons que suivre les conclusions du 3ème congrès, consacré aux mélanomes, qui s'est tenu à NEW-YORK en novembre 1951.

MORPHOLOGIE DU MELANOCYTE NORMAL

EN MICROSCOPIE OPTIQUE

MASSON vient de nous donner une première idée du mélanocyte normal. Nous venons de le définir, de le nommer. Mais sa structure nous reste mal connue. C'est elle que nous allons maintenant décrire.

Le meilleur moyen, en microscopie optique, d'étudier la configuration générale du mélanocyte n'est pas de se fier aux colorations courantes, mais d'utiliser les imprégnations argentiques qui mettent en évidence le pigment que contient la cellule et dessinent très précisément sa silhouette.

Le corps cytoplasmique du mélanocyte est de forme et de taille variable. Il est toujours situé dans la couche basale de l'épithélium malpighien, en contact avec la membrane basale qui le sépare du derme ; il n'est jamais sous-jacent à cette dernière, du moins chez l'homme. Moins haut que les cellules malpighiennes latérales, le mélanocyte se loge entre leurs points d'insertion. Les contours sont irréguliers, anguleux, quel que soit l'angle de coupe. Parfois, il s'allonge parallèlement à la membrane basale, ou bien au contraire il est à peu près isodiamétrique. Depuis les angles du corps cytoplasmiques partent des processus grêles, irréguliers, ramifiés, qui parcourent les interstices cellulaires, et qu'on a comparé à des dendrites de cellules nerveuses. D'où le terme de cellule dendritique quelquefois employé pour désigner le mélanocyte. Nous ne l'utiliserons pas car il est trop imprécis et peut prêter à confusion. Les plus profonds de ces prolongements sillonnent la membrane basale. Ca et là, ils émettent perpendiculairement des ramifications qui courent sur les faces latérales des cellules malpighiennes de la couche basale mais ne dépassent que rarement leur niveau.

Par contre, de la partie la plus superficielle du corps cytoplasmique du mélanocyte partent des branches qui s'enfoncent profondément parmi les cellules polygonales du corps muqueux de MALPIGHI atteignant leur quatrième ou cinquième couche. Ainsi par l'intermédiaire de ses prolongements, chaque mélanocyte est en contact avec un groupe de cellules basales et de cellules polygonales du corps muqueux. Dans les zones de pigmentation importante et homogène, les mélanocytes et leurs ramifications sont disposés de telle sorte qu'aucune cellule dans les couches profondes de l'épiderme n'échappe à leur contact.

Quant aux grains de mélanine, ils sont situés à la fois dans le corps cytoplasmique et dans ses prolongements rameux. Chaque mélanocyte intéresserait donc un groupe bien déterminé de cellules malpighiennes. Ce groupe aurait la forme d'un prisme, dont une base serait représentée par ces ramifications courant horizontalement sur la membrane basale, l'autre par l'ultime niveau des branches verticales. Ces prismes seraient placés les uns à côté des autres sans qu'il y ait entre eux de démarcation visible. Les ramifications de deux mélanocytes voisins étant à leurs extrémités étroitement intriquées.

Ajoutons un détail : plus la répartition des mélanocytes dans l'épiderme est dense, plus leurs ramifications sont courtes et peu nombreuses.

Une telle disposition est, à elle seule, suffisamment évocatrice pour qu'elle ait suggéré à certains que les grains de mélanine fabriqués dans le mélanocyte sont distribués par lui aux cellules malpighiennes à l'aide de ses prolongements ramifiés. C'est ce que MASSON (2) a appelé le processus cytocrine. De fait, une étude attentive des dendrites au niveau de la membrane basale montre que leurs grains de mélanine sont difficiles à distinguer de ceux qui se

trouvent dans les cellules malpighiennes.

D'autre part, certaines branches sont terminées par des extrémités en crosse où est rassemblé le pigment. Or, parfois, cette terminaison manque, la ramification est brutalement interrompue au contact même de la cellule malpighienne dans laquelle on retrouve les grains de mélanine rassemblés au pôle apical de la cellule. Leur disposition en chapeau, au-dessus du noyau a d'ailleurs longtemps servi d'argument à certains auteurs défenseurs de l'origine malpighienne de la mélanine.

Il existe dans la littérature bien d'autres indices à l'appui de cette hypothèse et nous ne saurions les citer tous. Contentons-nous de celui-ci, emprunté une fois encore à MACSON (2) et pris dans la pathologie tumorale : lorsque des cellules cancéreuses métastatiques, quelle que soit leur origine, envahissent l'épiderme, les mélanocytes leur fourniraient du pigment au même titre que les cellules malpighiennes normales. Les mélanocytes normaux pourraient même migrer dans les boyaux cancéreux, distribuant du pigment, non seulement aux cellules tumorales mais encore au stroma.

La fonction distributrice de pigment du mélanocyte possède donc nombre d'arguments en sa faveur. Avouons immédiatement qu'ils n'entraînent pas notre conviction. Cette sorte de phagocytose accomplie par l'épiderme est difficile à admettre. Surtout, aucune image ni en microscopie photonique ni surtout en microscopie électronique, n'est venue apporter la preuve directe d'un tel passage du pigment entre cellules élaboratrices et cellules réceptrices. Au surplus, de tels processus sont fort rares en physiologie où l'on n'en compte tout au plus que deux ou trois (grains de lait de la glande mammaire, pancréas, hypophyse).

Le cytoplasme du mélanocyte apparaît homogène, transparent, légèrement acidophile. Il contient souvent des vacuoles qui sont en général des gouttelettes de lipides. Il est enclavé dans de petites cavités situées entre les cellules malpighiennes dans leur zone infranucléaire et il détermine quelquefois une saillie de la membrane basale contre laquelle il se trouve. De ce fait, sous certaines incidences de coupe, il peut apparaître en position dermique, mais il ne s'agit évidemment que d'une impression que viennent rectifier les coupes en série. Sa couleur est claire surtout par rapport aux cellules malpighiennes voisines, à cytoplasme plus sombre. Précisons bien sûr que ces dernières caractéristiques ne peuvent, cette fois, être étudiées qu'avec les colorations banales telles que l'hémalum-éosine. Les imprégnations argentiques ne peuvent, en mettant le pigment en évidence, que masquer au contraire les autres détails du cytoplasme. D'autre part il faut dire que le mélanocyte est une cellule fragile, particulièrement sensible aux mauvaises fixations. Elle apparaît alors rétractée, séparée des cellules malpighiennes et de la membrane basale par un interstice souvent très net. Le noyau, picnotique, est plus petit et plus coloré que normalement. Les prolongements sont également rétractés et on ne peut les suivre que sur une faible partie de leur trajet.

La plus grande partie de ces caractéristiques morphologiques que nous venons d'énumérer se retrouvent chez les mélanocytes obtenus en culture de tissu. Il s'agit alors de cellules bipolaires, stellaires ou polydendritiques. Quelques-uns de ces dendrites sont courts et trapus, d'autres longs et minces. Certains présentent des ramifications secondaires. Les mélanocytes ont un cytoplasme granuleux contenant des granulations argentaffines. Ils sont dopa positifs. Leur forme générale se rapproche assez de celle des fibrocytes obtenus en même temps qu'eux et les cellules épithéliales dans les

cultures de peau humaine. Par contre, la distinction est nette entre mélanocytes et cellules malpighiennes. Ces dernières sont plus volumineuses, de forme polyhédrique et groupées en plaques. Elles contiennent parfois du pigment mais sa disposition n'est pas la même que dans le mélanocyte où il se place autour du noyau. On retrouve enfin dans ces cultures de tissu la disposition particulière des mélanocytes, intercalés entre les cellules épithéliales.

Au terme de cette brève description, on lui remarque au moins deux insuffisances. Il est tout d'abord évident que l'essentiel n'a pas été dit en ce qui concerne la structure cytoplasmique du mélanocyte. C'est que dans l'incertitude où nous étions entre le choix de certaines techniques qui font entrevoir quelques détails cellulaires et celui de méthodes histo-chimiques qui révèlent le pigment en masquant tout le reste, nous avons préféré une étude au microscope électronique. Ce sera l'objet du prochain chapitre. D'autre part, nous consacrant à l'étude du mélanocyte lui-même nous n'avons rien dit de sa répartition dans l'organisme. De fait, sans vouloir entrer dans les détails c'est par ce problème que nous allons conclure.

Le simple examen d'une peau humaine montre déjà une inégalité de pigmentation entre les différentes zones du corps. Plusieurs auteurs et en particulier G. SZABO (6) ont étudié ce problème. La technique employée associe la dopa réaction et une méthode mise au point par MEDAWAR (3) (1941), modifiée par SZABO lui-même en 1955; elle consiste à séparer l'épiderme du chorion par l'action de la trypsine. Les résultats sont les suivants :

1 - Les mélanocytes sont présents, que la peau soit ou non exposée à la lumière, depuis le cuir chevelu jusqu'à la plante du pied. On en trouve en outre dans les muqueuses des cavités nasale et buccale. Enfin, ils existent en plus petit nombre dans la peau recouvrant les cicatrices (la proportion est de 1,35 en leur défaveur) Au total le nombre moyen de mélanocytes par millimètre carré dans l'épiderme humain est de 1560.

2 - L'intensité de pigmentation de la peau ne reflète pas la densité de répartition des mélanocytes. C'est ainsi que leur nombre moyen par millimètre carré est de 1680 dans la plante du pied et de 1100 dans l'avant-bras, cette dernière région étant cependant plus colorée. Le tableau ci-joint donne les détails de cette répartition.

3 - De même, il n'existe pas davantage de mélanocytes dans la peau d'un Noir que dans celle d'un Blanc. Les différences de pigmentation semblent donc liées non pas au nombre des mélanocytes mais à l'intensité de leur activité fonctionnelle.

Ceci peut également expliquer que le bronzage d'une peau sous l'action des U.V. ne s'accompagne pas d'une augmentation du nombre des mélanocytes.

4 - Il n'existe pas non plus de différence sensible dans les systèmes pigmentaires selon les sexes.

5 - Il y a 4 ou 5 cellules malpighiennes pour 1 mélanocyte dans la peau du doigt, 10 à 12 pour 1 dans la peau de la cuisse et du bras.

Pour avoir une vue d'ensemble de cette répartition dans l'organisme des mélanocytes, il nous suffira d'ajouter qu'il n'y en a pas seulement dans l'épiderme et dans les bulbes des poils et des cheveux. Outre les cavités nasale

REGION	NOMBRE DE MELANOCYTES (mm ²) MOYEN	NOMBRE TOTAL DE MELANOCYTES adulte de 24 ans en millions
TETE	1 9 3 0	2 5 0 (13 %)
TRONC	8 9 0	6 3 0 (31 %)
MEMBRES SUPERIEURS	1 1 6 0	3 9 0 (19 %)
MEMBRES INFERIEURS	1 1 3 0	7 6 0 (37 %)
CAVITES NASALE ET BUCCALE	1 6 6 0	
PLANTE DU PIED....	1 6 8 0	

et buccale évoquées dans l'article que nous venons de citer, le mélanocyte peut se trouver d'une façon générale dans toutes les muqueuses malpighiennes, en particulier celles du vagin et de l'oesophage. Sa présence dans ce dernier organe, longtemps contestée par nombre d'auteurs, est pourtant la seule explication simple à l'existence de mélanomes primitifs de l'oesophage. Quant à la pigmentation de l'oeil et des méninges, elle sera abordée à l'occasion de l'étude des mélanomes dans ces deux localisations.

D'ores et déjà nous disposons d'une perspective d'ensemble du mélanocyte : les colorations spécifiques (imprégnations argentiques) mettent en évidence le pigment qu'il contient et révèlent que sa silhouette est de forme stellaire. Son cytoplasme se prolonge en ramifications qui s'insinuent à distance entre les cellules malpighiennes. Par ces "dendrites" il assurerait, selon certains (MASSON), la distribution du pigment à un groupe bien déterminé de ces cellules (fonction cytotrope). La membrane basale le sépare toujours du derme ; il est donc en situation épidermique. Les colorations banales montrent de leur côté un cytoplasme clair et homogène. Il est réparti dans tous les épithéliums malpighiens de l'organisme mais d'une façon inégale. La pigmentation cependant semble ne pas dépendre de la densité des mélanocytes, mais de l'intensité de leur activité mélanogénétique.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - EHRLICH P. 1885 Zentr.med. WISS reprinted
in P.EBRLICH 'S 'collected papers
vol.1 pp 497-499 Pergamon Press
NEW-YORK
- 2 - MASSON P. Mélanoblastes et cellules de
LANGERHANS Bull. Soc. franç. de
Dermat. et Syph. Réunion derm.
STRASBOURG 1935 42 pp. 1112-1118
- Pigment cells in man, in Biology of
Melanomas Spec. Public. NEW-YORK Acad.
of Sci Ed. 1948 Vol. 4 pp.15 à 51.
- 3 - MEDAWAR P.B. Nature 1941, 148, 783
- 4 - MIESCHER G., SCHAAF F. La question des
cellules de LANGERHANS Bull. Soc.
franç. de Dermat. et Syph. Réunion
derm. STRASBOURG 1935 42 pp.1101-
1112.
- 5 - PINKUS H, STARICCO R.I., KROPP P.J., FAN J.
The Symbiosis of mélanocytes and
human épidermis under normal and
abnormal conditions. Pigment Cell
Biology H.GORDON Ed. 1959 Academic Press
Inc. NEW-YORK pp.127-138.
- 6 - SZABO G. Quantitative histological investi-
gations on the melanocyte system of
the human epidermis. Pigment Cell.
Biology ibid (1959) pp. 99-125.
- 7 - VILTER V. Le mélanoblaste dendritique des
vertébrés et sa signification fonc-
tionnelle. Bull. Soc. franç. de dermat.
et Syph. (réunion dermat.STRASBOURG)
1935 42 1118-1157

ETUDE DU MELANOCYTE NORMAL AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE

Comme nous l'avons dit précédemment, la présence même du pigment dans les mélanocytes, son abondance, masquent les détails cytologiques. Le microscope optique, suffisant pour décrire la silhouette de la cellule, doit donc être maintenant abandonné au profit du microscope électronique.

Nous envisagerons donc, successivement :

- I - LE MATERIEL UTILISE
- II - L'ASPECT D'ENSEMBLE DU MELANOCYTE ET SA SITUATION DANS L'EPIDERME
- III - LA MEMBRANE
- IV - LE CONTENU DU CYTOPLASME
- V - LE NOYAU
- VI - LA QUESTION DE L'APPAREIL DE GOLGI ET DE LA MELANOGENESE.

I - LE MATERIEL UTILISE a été, d'une part, bien entendu le mélanocyte de la peau humaine et des bulbes pileux, encore qu'entre les deux localisations il existe de légères nuances sur lesquelles nous reviendrons, d'autre part les mélanocytes de différents animaux, en particulier l'épiderme du chat. DELAGE et PORTE (7) ont, en outre, attiré l'attention sur le matériel de choix pour l'étude de la mélanogénèse que constituent certains Cypriodontidés vivipares. Les genres Xiphophorus et Mollienisia ont en effet un système mélanogène qui ne s'achève qu'après la naissance.

II- ASPECT D'ENSEMBLE ET SITUATION DANS L'EPIDERME

Si l'on prend pour matériel d'étude le mélanocyte épidermique, on est tout d'abord frappé par le caractère relativement clair, moins dense, de son cytoplasme, par rapport à celui des cellules malpighiennes avoisinantes, caractère qui justifie pleinement le nom de "cellule claire" à lui donné par nombre d'auteurs déjà en microscopie optique (Masson). Cela permet de repérer rapidement les mélanocytes, intercalés entre deux cellules basales plus sombres, ou bien, parfois, n'introduisant entre elles que la moitié de leur cytoplasme, le reste faisant bomber la membrane basale. Cependant, et cela confirme bien les données du microscope optique, cette dernière s'interpose toujours entre le derme et le mélanocyte. D'ailleurs, malgré leur étroit contact, mélanocyte et membrane basale n'en sont pas moins bien distincts l'un de l'autre. Ainsi, bien qu'un article de CHARLES et INGRAM (1959) (5) signale la possibilité d'un passage à travers la membrane basale des mélanocytes, la situation strictement épidermique de ces derniers est aujourd'hui admise sans conteste.

III - LA MEMBRANE.

Cette dissemblance entre cellule malpighienne et pigmentaire se retrouve dans la membrane. Alors que celle des cellules basales est extrêmement irrégulière, creusée d'encoches et

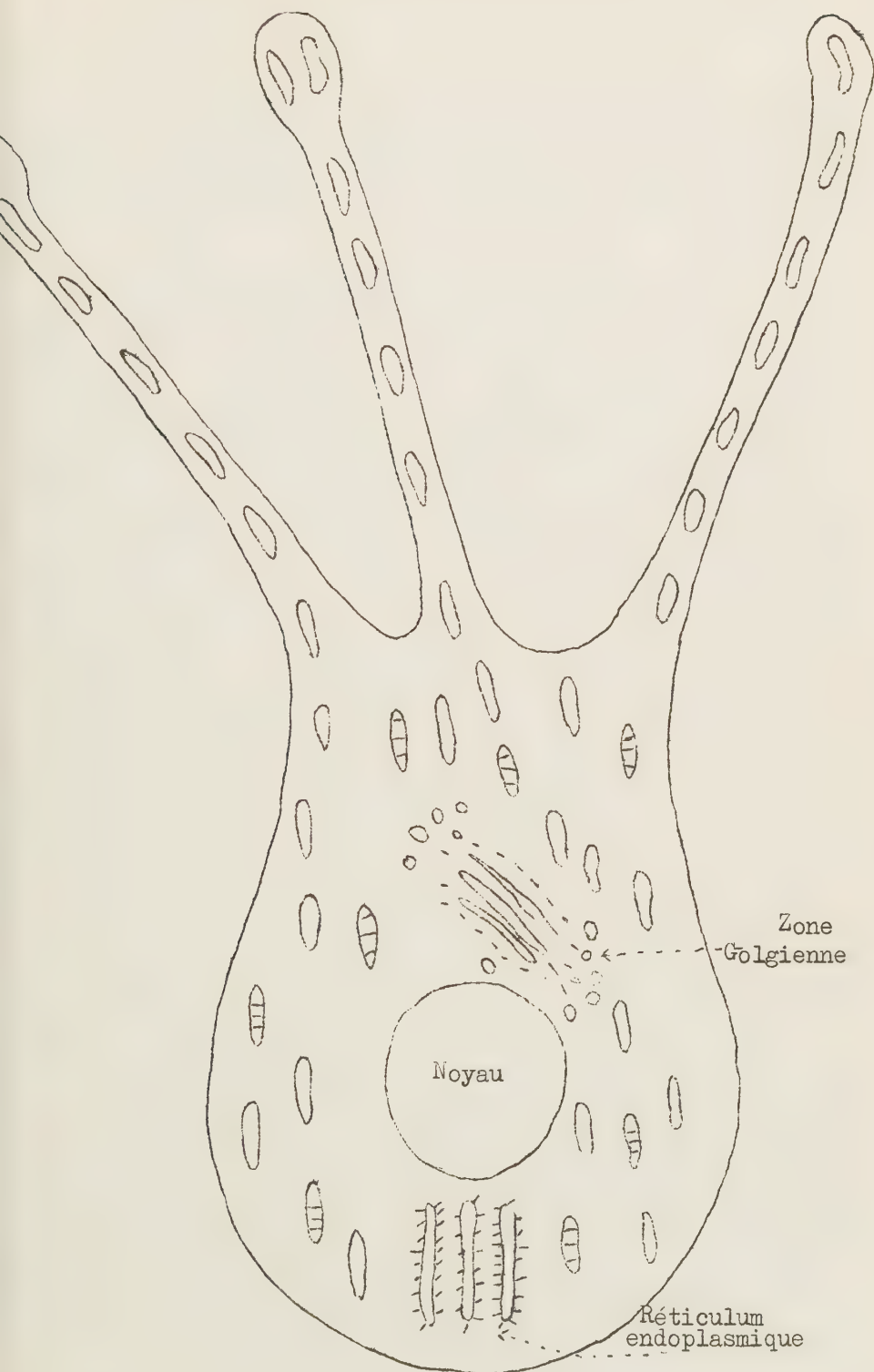
de récessus multiples, la membrane du mélanocyte est au contraire uniformément arrondie, régulière, ou mollement ondulée par endroits. Par places, le cytoplasme forme des expansions irrégulières ressemblant à des pseudopodes et correspondant aux départs des processus dendritiques. Il n'est pas fréquent de voir sur une préparation un processus dendritique entier, ne formant qu'un seul tenant avec le reste de la cellule. Le plus souvent, on ne trouve que des masses rondes de cytoplasme isolées entre d'autres cellules, et qu'on identifie grâce à leur aspect clair et granuleux ainsi qu'à la présence des grains de mélanine. En l'absence de pigment on ne peut d'ailleurs toujours être certain d'avoir à faire à des ramifications venues de mélanocytes, il pourrait s'agir dans certains cas de fibres nerveuses non myélinisées.

IV - CONTENU CYTOPLASMIQUE.

Le réticulum endoplasmique des mélanocytes est particulièrement abondant, moins que dans certaines cellules glandulaires mais bien davantage que dans n'importe quelle cellule malpighienne. Les mitochondries sont également nombreuses et volumineuses, elles présentent l'aspect habituel : doubles membranes externes et crêtes internes. Le cytoplasme contient aussi un certain nombre de corps denses, sphériques ou ovoïdes, qui ont moins de 1 micron de diamètre et que l'on désigne sous le nom de corps opaques. Il ne s'agit ni de mitochondries ni de grains de mélanine et leur nature reste inconnue. Par contre, on ne trouve jamais dans les mélanocytes les tonofibrilles, les ponts intercellulaires rencontrés dans les cellules malpighiennes. Et pour résumer les différences entre ces deux types de cellules, nous dirons que par rapport à la cellule malpighienne, le mélanocyte se caractérise par :

- un cytoplasme clair et granuleux,
- un réticulum endoplasmique abondant,
- des mitochondries plus volumineuses,
- la présence des processus dendritiques,
- l'absence de tonofibrilles.

Schéma du mélanocyte
tel qu'il apparaît en microscopie électronique,
avec ses principaux constituants
(emprunté à BIRBECK et BARNICOT)



V - LE NOYAU.

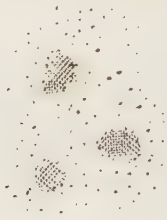
Le noyau est volumineux, régulier, relativement peu structuré. Dans la région du centrosphère, outre les diplosomes, on trouve des formations membraneuses et vésiculaires constituant le complexe golgien.

VI - APPAREIL DE GOLGI ET MELANOGENESE.

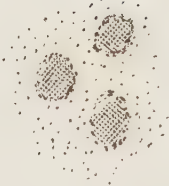
La description de ce dernier est intimement liée à celle de la mélanogénèse, en raison des relations que voient, entre les deux, bon nombre d'auteurs, point d'ailleurs extrêmement controversé. Ce sont essentiellement BIRBECK et BARNICOT (1. 2.3.4.) qui insistent sur les rapports étroits existant entre la mélanogénèse, sa localisation dans le cytoplasme, et l'appareil de GOLGI. Selon eux, il existe vers le côté du noyau le plus éloigné du centre du bulbe pileux (puisqu'ils décrivent le mélanocyte dans cette localisation) une région dépourvue de grains de mélanine. Au centre de cette zone se trouvent de nombreuses petites vésicules, souvent associées à des formations membraneuses. Si l'on suit toujours ces auteurs, il s'agirait là de la région golgienne du mélanocyte et c'est à cet endroit que s'effectuerait la mélanogénèse : les petites vésicules augmenteraient tout d'abord de volume tandis que des formations denses, de structure lamellaire se différencieraient à leur niveau. Puis, peu à peu, se produit une augmentation considérable de l'épaisseur et de la densité de ces dernières. Les auteurs en concluent que la formation de la mélanine est précédée par la synthèse d'une protéine de faible densité, sur laquelle se dépose, ensuite, le matériel pigmentaire, l'appareil de GOLGI semblant étroitement impliqué dans ces deux processus. Et l'étude des mélanocytes de bulbes pileux chez des sujets albinos les amène à préciser et à confirmer ces résultats : ils trouvent en effet, dans ces cellules des formations membraneuses fort semblables aux précédentes. Mais leur densité est plus faible et surtout ne présente pas cet important accroissement que l'on constate dans les mélanocytes de bulbes pileux normaux. Il semble évident

FORMATION DU GRAIN DE MELANINE

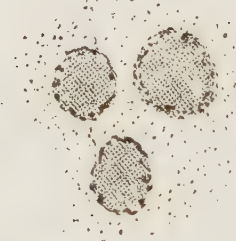
- A -
Petites vésicules
de
GOLGI



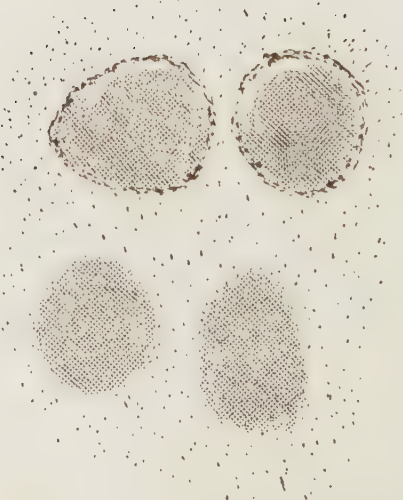
- B -
Apparition
de
membranes



- C -
Petits grains
de
mélanine



- D -
Grains matures
avec ou sans
membranes



que ces granules, ou plutôt ces prégranules, sont de nature protéinique et que le caractère albinos des sujets considérés est dû au fait que le matériel mélanique ne se dépose point sur ce support préétabli. Il s'agit, à n'en pas douter, d'un trouble enzymatique, encore que l'apport du microscope électronique soit maigre sur ce sujet. On en est, en effet, réduit aux suppositions quant à la localisation de la tyrosinase, BIRBECK et BARNICOT pensant qu'elle se trouve dans les membranes internes des prégranules de mélanine.

De son côté, DROCHMANS (8) apporte ses arguments à l'hypothèse d'un squelette protéinique préalable sur lequel se déposerait la mélanine pour former le grain nature. Il distingue, en effet, deux sortes de grains : les uns, surtout dans les sections parallèles à leur grand axe, laissent apparaître une structure très régulière, bien visible, les faisant ressembler à des cristaux. Dans les autres, beaucoup plus denses, plus opaques, cet aspect strié des précédents est encore présent mais bien moins net, comme estompé par le dépôt d'une substance fine, grisâtre, qui leur donne cette apparence compacte. Ils sont de plus surmontés par une sorte d'écaille constituée d'un matériel granuleux, un peu grumeleux, non structuré. Il s'agit bien sûr respectivement des prégranules immatures et des grains de mélanine matures.

Ces derniers ont d'ailleurs fait l'objet de nombreuses autres descriptions. On sait que s'ils sont dispersés dans tout le cytoplasme, ils se disposent pourtant de façon préférentielle à sa périphérie et dans les processus dendritiques où ils sont souvent accompagnés de mitochondries. Ils sont de forme le plus souvent ovalaire, leur taille varie entre 0,1 et 0,4 micron. Ceux qu'on retrouve dans les cellules malpighiennes n'en diffèrent pas essentiellement, si ce n'est que leur répartition dans le cytoplasme n'est pas tout à fait identique. Quant à un éventuel passage de pigment entre mélanocyte et cellule malpighienne (processus cytotroïque de MASSON),

on ignore comment il pourrait s'effectuer exactement. CLARK et HIBBS (6) constatent que par endroits la membrane entourant les processus dendritiques semble s'interrompre, ménageant des sortes de petits pores, mais ils n'écartent pas l'éventualité d'arte facts. Pour MONTAGNA (10), les observations au microscope électronique des mélanocytes des bulbes pileux semblent indiquer que les cellules réceptrices phagocytent en quelque sorte les renflures garnies de pigment des processus dendritiques. Mais ce n'est là qu'une hypothèse, ces images pouvant correspondre à des incidences de coupes dues à des intrications de ces deux types cellulaires.

Au total, dans ce problème difficile de la mélanogénèse, il y a d'une part, une donnée admise par tous : les grains de mélanine apparaissent par dépôt ou formation du matériel pigmentaire sur un squelette protéinique préalablement synthétisé par le mélanocyte. Et, d'autre part, les discussions se poursuivent quant au rôle des différents constituants cellulaires dans cette mélanogénèse. BIRBECK et BARNICOT attribuent, nous l'avons vu, une grande importance au GOLGI. Il est vrai que ces auteurs ont surtout employé comme matériel le mélanocyte du bulbe pileux. Outre leurs "membranes ergastoplasmiques" et leurs mitochondries plus nombreuses, ils diffèrent des autres mélanocytes par le plus grand développement de leur appareil de GOLGI et de leur réticulum endoplasmique. Peut-être cela est-il en relation avec le fait qu'ils contiennent toujours de la mélanine ce qui n'est pas le cas pour ceux de la peau. Pourtant, MONTAGNA aboutit aux mêmes conclusions : comme les précédents auteurs, il décrit la formation de la mélanine dans une région spécialisée du cytoplasme, proche du noyau, contenant de nombreuses mitochondries et de petites vacuoles. Celles-ci présentent contre leur surface de petites écailles de structure lamellaire. La condensation et l'augmentation de ce matériel aboutit à la formation des grains de mélanine à partir des vacuoles dont ils représentent à la fin du processus environ deux fois la taille primitive. Les grains matures sont constitués de plis

concentriques entre lesquels sont déposées des particules très fines, très denses. Là encore, selon l'auteur, le Golgi, constitué de doubles membranes parallèles, associées à des citernes, jouerait un grand rôle dans ce processus. Il accorde également une certaine importance aux mitochondries, rejoignant là une opinion avancée par DUBUY (9) en 1949.

Cependant, en contradiction avec ces conclusions, il faut insister sur les résultats de DELAGE et PORTE (7) (1960). Ces auteurs étudient la mélanose survenant chez l'hybride rouge et noir de *Xiphophorus Helli* X *Platyopocilus Maculatus* (Berlinois). Ils examinent également les mélanocytes d'autres espèces *Mollienisia Latipinna* et *Lebistes Reticulatus*. Ils constatent eux aussi la répartition surtout périphérique et dendritique des grains de mélanine. Ils observent parmi ces derniers, d'une part, les grains de pigment matures, homogènes et denses, d'autre part, les grains précurseurs, de structure finement fibrillaire, représentant une substance matricielle dans laquelle se déposent les particules de pigment, et entre ces deux stades, différents aspects intermédiaires. Par contre, pour eux, la génèse des grains précurseurs est indépendante de structures organisées préexistantes, telles que mitochondries, éléments golgiens ou réticulaires endoplasmiques. Ces grains se forment dans des secteurs hyaloplasmiques offrant aussi un aspect finement fibrillaire. La substance matricielle paraît donc se former d'abord de façon diffuse avant de donner naissance à des grains de pigments individualisés. Quant au système enzymatique responsable de la mélanogénèse, ces auteurs pensent aussi qu'il est relié à cette substance matricielle fibrillaire.

Le mélanocyte vu au microscope électronique est donc, si on le compare à la cellule malpighienne, son habituelle voisine, une cellule en situation épidermique, à cytoplasme clair et granuleux, à contours réguliers mais émettant des processus dendritiques, dépourvue de tonofibrilles. Le noyau est volumineux et peu structuré, le réticulum endoplasmique bien développé, de même que les mitochondries. Quel que soit le rôle de ces différents appareils ainsi que du Golgi dans la mélanogénèse, problème encore discuté, celle-ci se réalise par dépôt de matériel pigmentaire sur un support protéinique préalablement synthétisé par la cellule, et l'on observe tous les stades entre les prégranules immatures et les grains matures. Ceux-ci se disposent préférentiellement à la périphérie du cytoplasme et dans les processus dendritiques.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - BARNICOT N.A. and BIRBECK M.S.C.
The electron microscopy of human melanocytes and melanin granules in Biology of Hair Growth chapter 12 pp. 239-253
W.MONTAGNA and R.A. ELLIS Eds.
Academic Press NEW-YORK 1958
- 2 - BIRBECK M.S.C., MERCER E.H. et BARNICOT N.A.
The structure and formation of pigment granules in human hair
Exp. Cell. Research 1956, 10, 505
- 3 - BIRBECK M.S.C. and MERCER E.H.
The electron microscopy of the human hair follicle.
J. Biophysic. and Biochem. Cytol
1957, 3, 203-230.
- 4 - BIRBECK M.S.C. et BARNICOT N.A.
Electron microscope studies on pigment formation in human hair follicles in Pigment Cell. Biology 1959 pp.549-561 Ed. by Myron GORDON
Academic Press Inc. NEW-YORK
- 5 - CHARLES A. and INGRAM J.T.
Electron microscope observations of the melanocyte of the human epidermis
J. of Biophysic. and Biochem. Cytol.
1959, 6, 41-44
- 6 - CLARK A.W., HIBBS R.G., et WATSON M.
Electron microscope studies of the human epidermis. The clear cell of MASSON (Dendritic cell or melanocyte).
J. of Biophys. and Biochem. Cytol.
1958 4 pp.679-683

- 7 - DELAGE J. et PORTE A.
Etude au microscope électronique de
la melanogénèse dans des mélanocytes
de Poisson
Bull. Inst. Océanogr. MONACO n° Spécial
I D (1er Congrès Intern. d'Aquariologie
1960) pp. 117-120
- 8 - DROCHMANS P.
Electron microscope studies of epi-
dermal melanocytes and the fine
structure of melanin granules.
J. of Biophys. and Biochem. Cytol.
1960 Vol. 8 N°1 pp. 165-180
- 9 - DUBUY H.G., WOODS M.W., BURK D. and LACKEY M.E.
Enzymatique activities of isolated
amelanotic and melanotic granules of
mouse melanomas and a suggested re-
lationship to mitochondria.
Jour. Natl. Cancer Inst. 1949 9 325-336
- 10 - MONTAGNA W.
in the Cell. Volume V pp. 315-318
Edited by Jean BRACHET 1961

BIOCHIMIE ET PHYSIOLOGIE DU MELANOCYTE NORMAL ET DE LA MELANINE

L'étude biologique du mélanocyte, cellule pigmentaire, c'est bien sûr avant tout celle du pigment qu'il produit, c'est-à-dire la mélanine.

Constatons immédiatement que les difficultés de terminologie que nous avons rencontrées pour désigner la cellule, nous les retrouvons à propos du pigment. Mélanine, étymologiquement, veut dire noir. Mais cela ne peut suffire à définir un pigment qui peut fort bien se présenter sous une couleur jaune, orange ou marron. Actuellement, on a tendance à utiliser ce terme pour désigner tous les dérivés noirs ou bruns obtenus par oxydation de la tyrosine ou de l'orthodihydroxyphényl. De son côté, MASON (24) a proposé de classer selon leur origine les pigments mélaniques en synthétiques et naturels.

I - PROPRIETES PHYSIQUES ET ANALYSE ELEMENTAIRE DES MELANINES.

Ce sont des produits à poids moléculaire élevé, insolubles dans l'eau et dans les solvants organiques, solubles dans l'alcool et la pyridine (BLOCH et SHAAF, 1925) (3), ainsi que dans l'éthylène dichlorure et les lessives alcalines (NaOH, KOH) concentrées.

D'autre part, elles sont facilement décolorées par les oxydants tels que eau oxygénée et permanganate, par le bichromate de potassium, le chlore, le perchlorure de fer. Ce sont des réducteurs et cette propriété est à la base de leur mise en évidence histochimique.

L'analyse élémentaire en a été faite par de nombreux chercheurs qui trouvèrent dans sa composition 57 % de carbone, 30% d'oxygène, 9 % d'azote, 4 % d'hydrogène. Certains ont également signalé la présence de fer, de soufre, de cuivre, mais il pourrait s'agir d'impuretés. C'est qu'il est très difficile d'analyser la mélanine en raison du fait qu'elle est étroitement combinée à des protides cellulaires. D'après GREENSTEIN, TURNER et JENNETTE (1940) (15) qui ont travaillé sur des mélanomes transplantés de la souris, ceux-ci contiendraient 15 % d'azote, 2,7 % de tyrosine, 2,6 % de cystine et cystéine, 2 % de méthionine ainsi que du tryptophane.

II - LA MELANOGENESE.

Les mélanines sont, en grande partie, le résultat de l'action d'un système enzymatique sur un substrat. Cette action est une oxydation et il est classique, à ce propos, de citer le travail que R.A. FLICKINGER Jr. publia en 1949 (9) et où il montrait qu'existait une relation directe entre la production pigmentaire et la consommation d'oxygène par la cellule.

A - LE SUBSTRAT :

Lorsqu'on parle de mélanogénèse, c'est le nom de Bruno BLOCH (2 et 4) qui, immédiatement vient à l'esprit. Il avait constaté que l'immersion de peau humaine dans une solution diluée de 1-3-4-dihydroxyphénylalanine ou dopa, au pH 7,35, faisait apparaître des granules brunâtres dans certaines cellules de la couche basale de l'épithélium malpighien. BLOCH tira de cette expérience à la fois un test pour l'identification des mélanocytes, la fameuse Dopa réaction, et une explication de la mélanogénèse. Sur la base de ses travaux, il émit, en effet, l'hypothèse que la mélanine résultait de l'oxydation de la dopa sous l'influence d'une diastase qu'il nomma par conséquent dopa oxydase ou dopase.

Selon Bruno BLOCH donc, le substrat de la mélanogénèse était la dopa. Mais il s'en fallut de beaucoup que ses conclusions soient acceptées de tous. Les auteurs firent remarquer, d'une part, que les mélanocytes n'avaient pas le privilège de la positivité à la Dopa-R., de nombreuses autres cellules comme les leucocytes, les cellules des ganglions, des fibres nerveuses et de muscles striés étant également Dopa-positives, d'autre part, que tous les mélanocytes, selon les espèces, ne réagissaient pas de même façon à la Dopa, ainsi que l'illustre le tableau ci-contre, qu'enfin d'autres substances que la dopa réagissaient avec les mélanocytes de la peau, en particulier celles appartenant à la famille des catéchols.

De son côté, ROPSHAW (29) avançait une théorie excluant toute intervention enzymatique. Selon lui, le pigment se formait par la mise en contact de deux substances de signe contraire, une protamine électronégative libérée du noyau par clivage de ce dernier et une cystéine électropositive contenue dans le cytoplasme, la réaction nécessitant un pH alcalin. Cette hypothèse avait le mérite d'apporter une explication au phénomène de MEIROWSKY (augmentation de la pigmentation épidermique dans un fragment de peau soumis aux U.V. ou à une température de 37 °), mais elle ne reposait pas sur des bases expérimentales suffisamment solides et elle est aujourd'hui à peu près complètement délaissée au profit de la théorie faisant intervenir tyrosine et tyrosinase.

Et c'est ainsi que les travaux de BOURQUELOT et BERTRAND (5) prennent toute leur valeur, puisque c'est dès 1895, bien avant Bruno BLOCH, que ces auteurs attirèrent l'attention sur ces deux substances à l'occasion de recherches sur le bleuissement des champignons. A leur suite, VON FURTH (1901) (13) et plus tard

AFFINITE DES MELANOCYTES
A LA DOPA DANS L'EPIDERME
DE DIFFERENTES ESPECES

<u>ESPECES</u>	<u>REACTION</u>
Opposum	négatif
Cobaye	positif
Souris	négatif
Lapin	négatif
Rat (1)	négatif
Phoque	positif
Chien	positif
Chat	positif
Cochon	positif
Singe Rhésus	positif
Gibbon	positif
Homme	positif

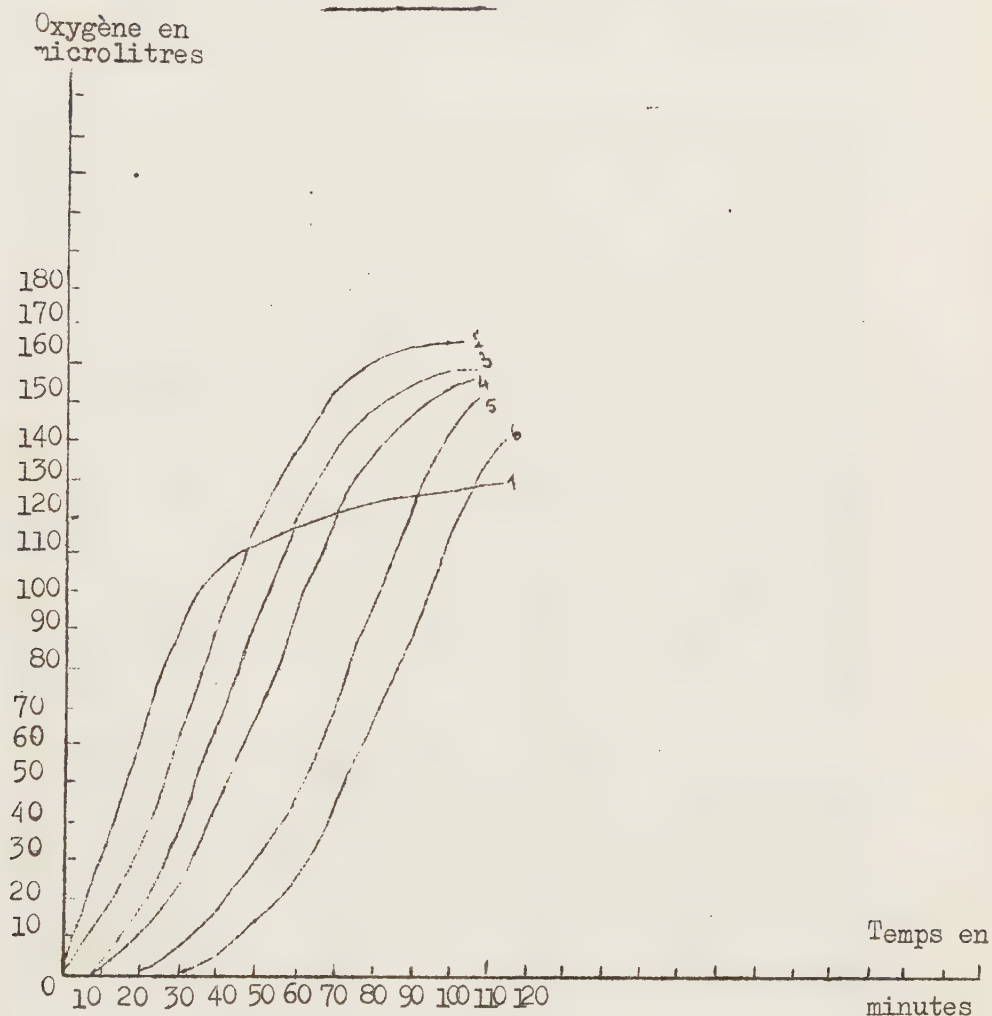
(1) - Sauf dans la queue, l'oreille, le nez, les surfaces plantaires et palmaires, où les mélanocytes épidermiques sont dopa positifs.

Emprunté à MONTAGNA (18bis)

RAPER (1928) (28) obtinrent de la mélanine en faisant agir la tyrosinase sur la tyrosine. Mais dans l'intervalle étaient intervenus les travaux de BLOCH qui en insistant sur la dopa placèrent les recherches sur une voie légèrement parallèle. Sous cette influence en effet les auteurs utilisèrent la dopa comme substrat en présence de l'enzyme et il fallut attendre 1950 avec FITZPATRICK (8) et 1951 avec FORSTER (10) pour que soit reconsidéré le problème des relations tyrosine-tyrosinase, essentielles pourtant dans la mélanogénèse. Quoiqu'il en soit, aujourd'hui on considère généralement que c'est la tyrosine et non la dopa qui constitue le point de départ de la mélanogénèse.

B - LES DIFFERENTES ETAPES DE LA MELANOGENESE
(Voir le tableau ci-contre) :

1 - Etape enzymatique : elle est réalisée par la transformation de la tyrosine en dopa sous l'influence de la tyrosinase (activité crésolasique). Toujours grâce à l'action de cet enzyme, l'oxydation se poursuit, la dopa donnant origine à la dopa-quinone (activité catécholastique). Ce dernier corps est extrêmement instable et il n'a jamais pu être mis directement en évidence : un remaniement intramoléculaire se produit immédiatement qui aboutit au leucodopachrome. Ces deux dérivés ont une double destinée. D'une part, il semble qu'ils soient capables d'activer la tyrosinase et de la sorte d'accélérer l'oxydation d'abord relativement lente de la tyrosine (cette partie assez prolongée de la réaction tyrosine-dopa a reçu le nom de période d'induction). Ils joueraient ainsi le rôle de substances accélératrices et nous retrouvons là un mécanisme que nous a bien fait connaître l'étude de la coagulation sanguine. Cette hypothèse est confirmée par le fait que des traces de Dopa raccourcissent la période d'induction ainsi que le montre le graphique suivant emprunté à LERNER (20).

D'après LERNER (20) 1949

La tyrosine employée étant la même, les substrats sont pour
la courbe 1 : 0,5 mg de dopa

2 : 0,1 "	"	+	0,4 mg de tyrosine
3 : 0,05 "	"	+	0,45 " "
4 : 0,01 "	"	+	0,49 " "
5 : 0,001 "	"	+	0,50 " "
6 : 0,5 mg de tyrosine			

Les courbes 1 et 6 permettent de comparer les temps d'oxydation
très courts de la dopa, beaucoup plus longs de la tyrosine seule.
Si on met en présence, dopa et tyrosine, cette période d'incubation
est d'autant plus raccourcie qu'il y a davantage de dopa et
moins de tyrosine.

D'autre part, ces deux substances donnent origine aux étapes suivantes de la mélanogénèse, non enzymatiques celles-là.

2 - Etapes non enzymatiques : déjà la transformation de la dopa-quinone en leuco-dopachrome était spontanée et immédiate. Par la suite, le leucodopachrome s'oxyde en dopachrome rouge et c'est alors qu'interviennent d'abord une décarboxylation, puis la polymérisation aboutissant aux mélanines. Certains d'ailleurs pensent que c'est au contraire la perte du gaz carbonique qui succède à la formation des polymères, mais cette hypothèse est contredite par plusieurs faits expérimentaux : en particulier l'injection à des lapins du 5-6-dihydroxyindol décarboxylé provoque l'apparition dans leurs urines de dérivés proches des mélanines alors que rien n'apparaît après injection de dopachrome rouge (non décarboxylé). Quoiqu'il en soit, le processus aboutit à la formation de mélanines noires ou brunes selon leur degré d'oxydation.

3 - Les mélanines proprement dites : le schéma de RAPER (28) ne donne de celles-ci qu'une représentation partielle. Le pigment résulte en réalité d'une union de ces polymères avec des protéines, comme le montre le tableau ci-contre. Les mélanines sont donc en réalité des mélanoprotéines à structure moléculaire complexe.

C - LES ADRENOCHROMES :

Les orthodiphénols ne sont pas les seuls à donner des mélanines. Comme le dit RANGIER (27) : "la mélanogénèse est une propriété générale des orthoquinones. Les mélanines pures se préparent en partant de ces substances, en milieu aqueux et à un pH acide". Or l'adrenochrome est une orthoquinone à noyau indole, à partir de laquelle peut s'obtenir la mélanogénèse.

d'après Mason : 24

CATECHOLS

Tyrosine → Diphenols → Quinones →

+

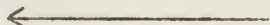
SH → S.Diphenols → S.Quinones → S.Polyphénylène Quinhydrone →

N.Terminal
Proline ou
Hydroxyproline → N.Prolyl
Diphenols → N.Prolyl
Quinones → N.Prolyl-Polyphénylène Quinhydrone →

PROTEINES

N.Terminal
Amines → α amino
Diphenols → α amino
Quinones → α amino polyphénylène
Quinhydrone →Lysyl
Amines → ξ-Lysyl
Diphenols → ξ-Lysyl
Quinones → ξ-Lysyl Polyphénylène
Quinhydrone →

MELANINE



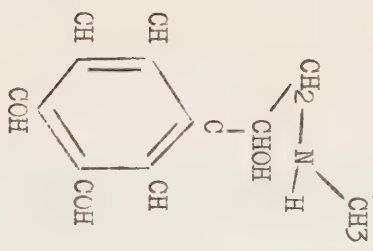
MELANO

PROTEINES

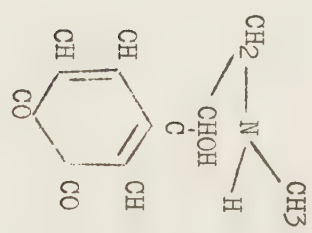
La transformation de l'adrénaline en adrénochrome a été bien étudiée, en particulier par GREEN et RICHTER (14). Dans cette opération, le rôle du pH est déterminant puisque par simple variation de ce dernier on obtient la cyclisation de l'adrénaline et l'apparition d'un corps fluorescent puis de l'adrénochrome, selon la formule de GREEN et RICHTER (voir tableau).

La formation de mélanines à partir de l'adrénochrome est très facile à obtenir. Il suffit de laisser le produit à la température du laboratoire pour que spontanément, en quelques jours, apparaissent les flocons de mélanines. Ou bien, en acidifiant une solution d'adrénochrome, on obtient ces mêmes flocons de mélanines, mais cette fois en quelques secondes. Comme le dit RANGIER : " la mélanisation est d'autant plus rapide que l'acidité est plus forte et la température plus élevée".

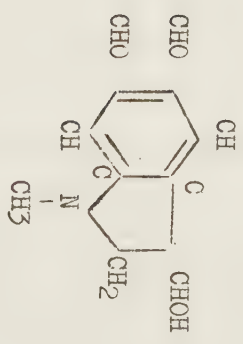
Ainsi donc, un passage existe, et il semble très facile, entre l'adrénochrome et les mélanines. RANGIER en tire une conclusion que nous citerons ici : " le dosage du méthyle à l'azote, bien que n'étant pas quantitatif, donne une réaction nettement positive dans tous les cas. Si les mélanines dériveraient de la Dopa, le dosage aurait donné un nombre nul, c'est-à-dire une réaction nettement négative. Les mélanines en biologie humaine, à noyau indole, seraient donc identiques à la mélanine d'adrénochrome préparée en milieu aqueux, à un pH acide, dont nous avons défini la structure, avec une chaîne de condensation à 8 noyaux indoles. A l'appui de cette manière d'envisager les faits (que tend à confirmer l'orientation des biochimistes actuels vers la méthylation des mélanines) : la tyrosinase, très répandue dans le règne végétal, qui transforme la tyrosine en dopa et la dopa en dopachrome, n'a jamais été isolée de la peau, pas plus du reste que la dopa".



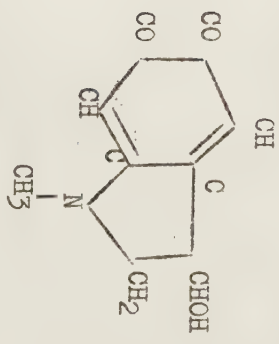
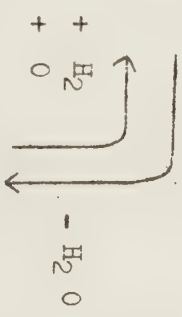
Adrénaline



Quinone adrénaline



Corps fluorescent



Adrénochrome

Selon RANGIER

III - LA TYROSINASE.

Précisons immédiatement que comme pour les mélanines, il n'existe pas une mais plusieurs tyrosinases, dont certaines caractéristiques varient selon l'origine. C'est ainsi que sans parler des phénoloxydases et des protyrosinases, parmi les tyrosinases proprement dites, il faut distinguer celles extraites :

- des mammifères (mélanome de la souris ou mélanome humain),
- des oiseaux
- des insectes
- des plantes.

Ces tyrosinases ont d'ailleurs des propriétés communes. Toutes permettent la transformation de la tyrosine en mélanine, toutes sont des complexes cupro-protéiniques, toutes présentent une double activité et ici il faut revenir sur ce que nous disions tout-à-l'heure au sujet du temps d'induction. D'une part, ce sont des polyphénolases, et à ce titre elles peuvent assurer l'oxydation rapide de la dopa, d'autre part, la présence même des produits d'oxydation de la dopa semble intensifier leur influence sur l'oxydation des monophénols et elles deviennent alors des monophénolases, capables d'accélérer l'oxydation de la tyrosine.

A - COMPOSITION DE LA TYROSINASE :

MALLETTE et DAWSON (23) travaillant sur une tyrosinase tirée du champignon ont établi que le poids moléculaire en était d'environ 100.000. Elle résulte de l'union d'une apoprotéine et d'un groupement prosthétique contenant du cuivre. Il y a par molécule 4 atomes de cuivre dont le rôle exact fait l'objet de nombreuses discussions : certains auteurs, KERTESZ (18) en particulier, ont montré que au moins en ce qui concerne l'activité de l'enzyme sur les polyphénols, le cuivre peut être remplacé par

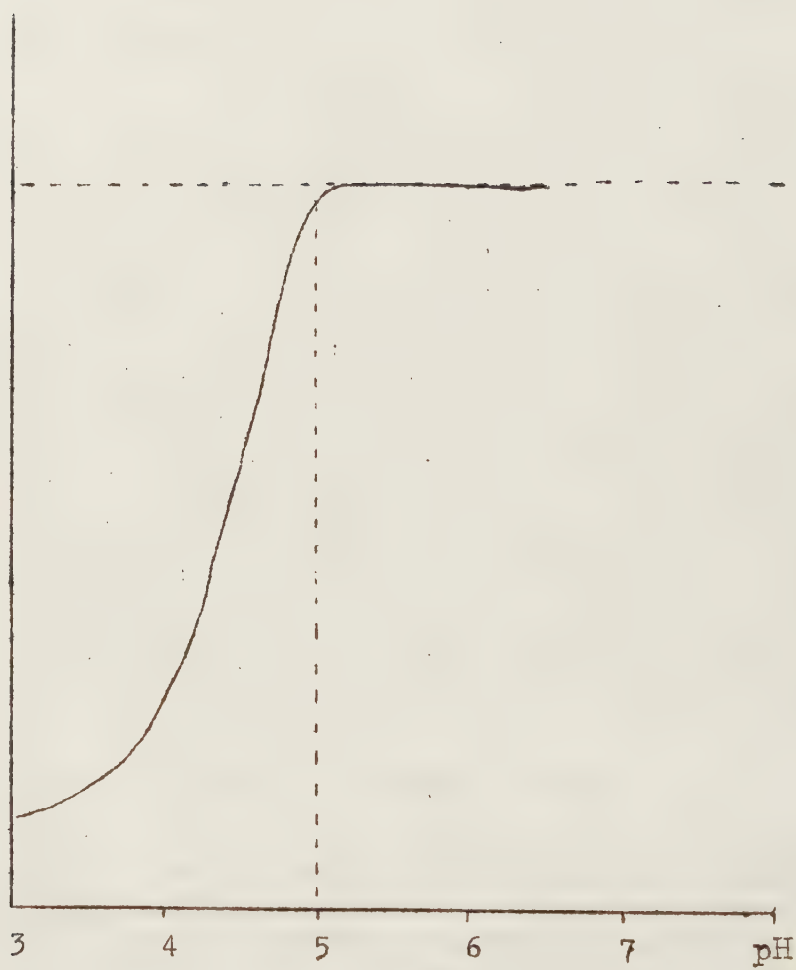
d'autres ions métalliques tels que le cobalt, le nickel, le vanadium. Par contre il semble essentiel à l'action sur la tyrosine, son élimination étant suivie d'une inhibition de la tyrosinase.

B - MODALITES D'ACTION DE LA TYROSINASE :

Le pH optimum pour son action varie bien sûr avec le substrat considéré. RAPER (28) dans son travail sur la mélanogénèse, avait fait agir l'enzyme sur la tyrosine à un pH de 6. Le passage de la dopa à la dopa quinone est obtenu in vitro pour un pH de 7, de même celui du leucodopachrome au dopachrome rouge. Pourtant la variation du pH n'agit pas sur le substrat lui-même, mais sur l'ionisation de l'enzyme puisque les substrats ne sont pas ionisés aux valeurs de pH considérées. D'autre part, différents auteurs ont étudié, cette fois sur un même substrat, les variations de l'activité enzymatique selon le pH. En particulier INGRAHAM (17), dans un travail consacré à l'action de l'enzyme sur les polyphénols, a montré qu'elle disparaissait rapidement pour des valeurs inférieures à 4 mais qu'elle n'était pas modifiée entre pH 5 et pH 7, ainsi que l'illustre la courbe ci-contre. Selon cet auteur, l'explication peut en être schématisée comme suit :



E^+ étant la forme inactive de l'enzyme. C'est d'ailleurs par cette même réaction que l'on peut représenter le mécanisme enzymatique de la mélanogénèse, 2 atomes de cuivre de la tyrosinase passant en présence de la dopa de la forme oxydée à la forme réduite. Deux facteurs prennent également dans l'activité de l'enzyme une importance primordiale, c'est la température et le potentiel d'oxydo-réduction. Là encore, bien entendu, comme pour le pH, on assiste à des variations de l'activité enzymatique selon



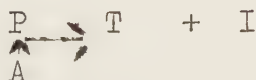
d'après INGRAHAM L.L.

les valeurs considérées. Nous nous contentons de reproduire pour éclairer ce point, deux graphiques empruntés respectivement à FOX et BURNETT (11) pour la température, et pour le rH à FIGGE (7) dans un article datant de 1948 (voir ci-contre).

Selon ce dernier auteur, le passage de la dopa à la dopa quinone se ferait à +0,360V/pH7 et celui du leucodopachrome au dopachrome rouge à +0,022V/pH7.

C - ACTIVATION DE LA TYROSINASE :

FOX et BURNETT (11) étudient le problème dans un article publié en 1959. L'enzyme (T) serait représenté dans la cellule par une protyrosinase inactive (P) sur laquelle agirait un activateur (A). La réaction s'écrit donc :



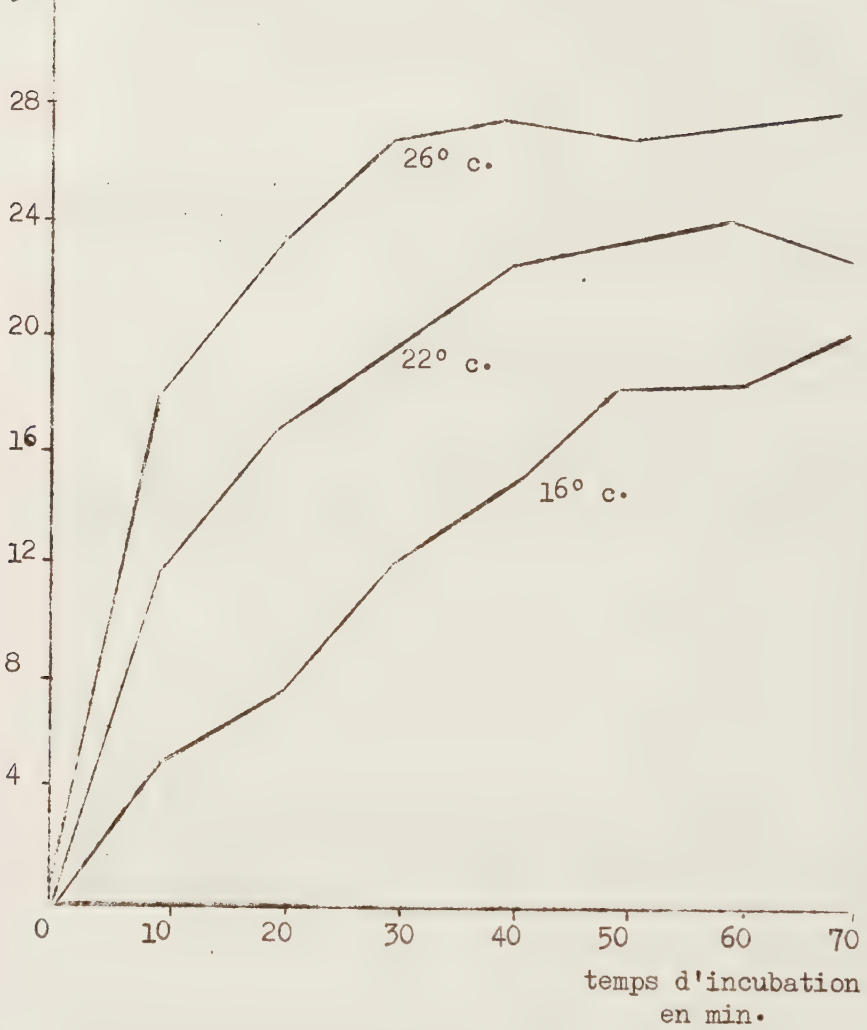
I étant un résidu inactif.

Ceci n'est, bien entendu, qu'une représentation schématique offrant en réalité de multiples variations. Ainsi chez la Drosophile, il s'agirait d'un phénomène autocatalytique se déroulant ainsi :

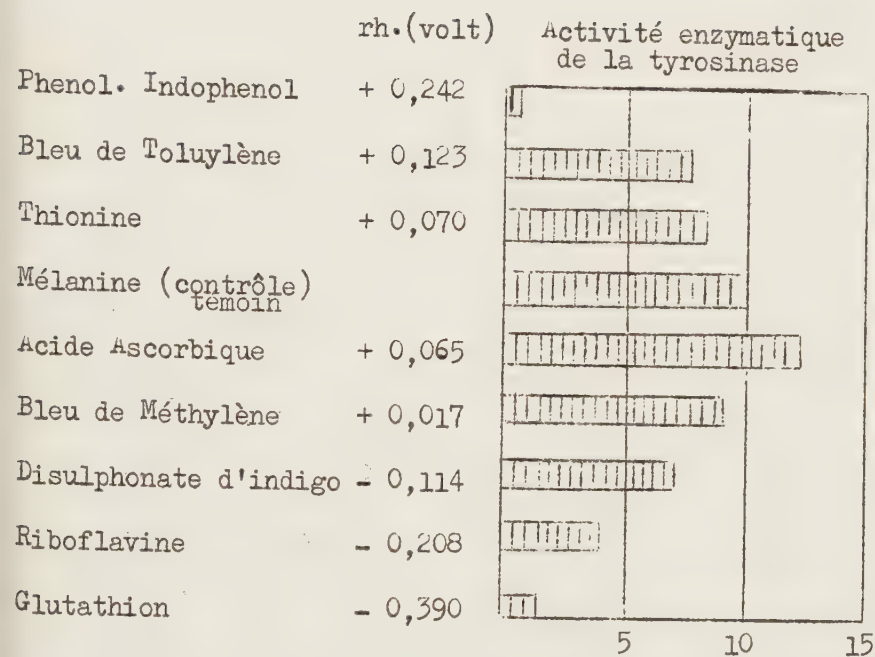


L'activateur étant une diastase séparable de la protyrosinase, alors que dans Neurospora Crassa, qui constitue la 2ème partie du matériel employé par les auteurs, l'activateur est séparable à la fois de l'enzyme et de son précurseur.

Concentration de tyrosinase
(INITIAL Δ .O.D/min.)



Activation enzymatique à 3 températures différentes



Rapports entre le rh.
et l'activité enzymatique
de la tyrosinase

IV - REGULATION DE LA MELANOGENESE.

A - LES ACIDES AMINES :

Ils jouent un rôle important dans la mélanogénèse. Comment oublier d'ailleurs que la tyrosine est le précurseur des mélanines ? Cette première évidence en amène une seconde : ces dernières sont des molécules protéiniques contenant entre autres de la cystine, de la cystéine, de la méthionine et du tryptophane. Expérimentalement, des régimes carencés en ces différents acides aminés ont prouvé l'importance de leur rôle en provoquant des altérations pigmentaires. En pathologie humaine d'autre part, il existe un syndrome associant phénylpyruvicurie et oligophrénie, dû à l'incapacité de l'organisme d'assurer l'hydroxylation de la phénylalanine en tyrosine, et où l'on note que la peau est mal pigmentée et ne possède pas le pouvoir de se bronzer au soleil. Enfin, dans certains états carenciels globaux tels que le réalise le Kwashiorkor par exemple, on constate également des altérations pigmentaires, et le traitement en est constitué non seulement par un apport de vitamines qui seraient insuffisantes à elles seules, mais essentiellement de protéines.

B - LES VITAMINES :

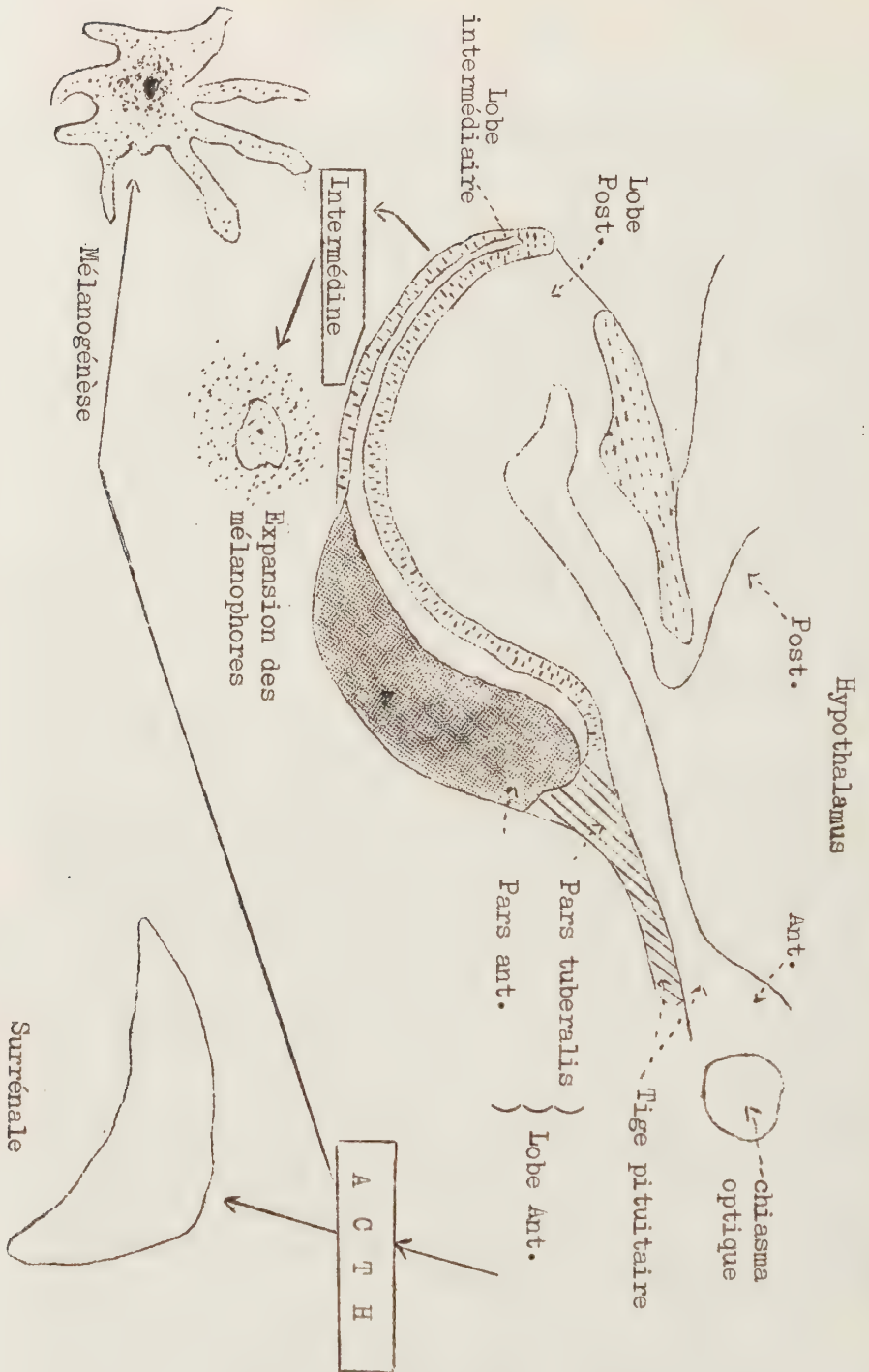
Depuis longtemps déjà on savait qu'en soumettant des animaux à un régime carencé en cuivre, on obtenait une décoloration de leurs poils. On en avait déduit à juste titre le rôle important de ce métal dans la mélanogénèse. Certains auteurs ont eu la surprise de constater qu'en poursuivant l'expérience et en redonnant aux animaux, non pas du cuivre mais de l'acide pentothénique (vitamine B5 ou FF) tout redevenait rapidement normal. Voilà qui introduisait la notion de l'importance des vitamines dans la synthèse pigmentaire. Déjà l'on savait qu'à l'inverse il existait des

mélanodermies dans les carences en vitamines A, C et PP. On pense que ces deux dernières agiraient par l'intermédiaire d'une libération de groupements sulfhydrils qui sont des agents inhibiteurs puissants. Pour en revenir à l'acide pentothénique, plusieurs séries de travaux ont démontré d'une part qu'il est la vitamine la plus influente dans la protection et la stimulation de la mélanogénèse, d'autre part que son action nécessite la présence d'acide folique. Selon certaines hypothèses, en l'absence de ce dernier facteur, ainsi que d'autres tels que la biotine, l'acide para amino benzoïque, la choline et l'inositol, la synthèse par l'organisme de l'acide pentothénique ne pourrait s'effectuer.

C - LES HORMONES :

1 - L'intermédiine : Lorsqu'on parle d'hormones à propos de la mélanine, c'est évidemment à l'hypophyse et à l'un de ses produits de sécrétion, l'intermédiine, appelée MSH (melanophore stimulating hormone) par les Anglo-Saxons, que l'on pense tout d'abord. Et il est bien vrai qu'elle joue ici un rôle essentiel, étudié par de multiples travaux. Elaborée, comme son nom l'indique, par le lobe intermédiaire de l'hypophyse, non sans d'ailleurs qu'intervienne le lobe antérieur, comme le suggère le fait que chez la baleine dépourvue de lobe intermédiaire on retrouve une MSH, sa structure a été analysée par différents travaux. On distingue généralement deux MSH, l'alpha MSH et la bêta MSH. Il s'agit de molécules polypeptidiques et c'est à LEE et LERNER (19) que nous devons les détails de leur structure, consignés sur le tableau ci-contre.

Leur action est de favoriser la dispersion des granules pigmentaires ("expansion des mélanophores"). Du moins est-ce là l'opinion de certains auteurs, cette question étant fort débattue. De même, les avis divergent en ce



α M S H (extraite du porc)

CH₃ -CO-Ser-Tyr-Ser-Met-Glu-His-Phe-arg-Try-Gly-Lys-Pro-Val-NH₂

β M S H (extraite du porc)

H-Asp-Glu-Gly-Pro-Tyr-Lys-Met-Glu-His-Phe-arg-Try-Gly-Ser-Pro-Pro-Lys-Asp-OH

qui concerne l'influence de l'interméline sur la mélanogénèse proprement dite. Une seule certitude est admise, au sujet de l'intervention de l'hypophyse que prouvent de multiples expériences. Ainsi, chez des poissons soumis à une eau additionnée de NaCl, apparaît une mélanogénèse intense. Cet effet n'est pas obtenu lorsque les poissons ont été au préalable hypophysectomisés. D'autre part, la pose d'implants pituitaires chez des poissons, qu'ils soient intacts ou privés de leur hypophyse stimule la synthèse pigmentaire. Enfin, nous nous permettrons de citer un travail décrit par DALTON et KRASSNER (6) en 1959. Il consiste à inclure chez des larves d'axolotls blanches et hypophysectomisées des implants hypophysaires tirés tour à tour d'animaux blancs et d'animaux noirs. Les résultats comparatifs sont très évocateurs puisque le nombre moyen de mélanophores (précisons bien qu'il ne s'agit pas de mélanocytes, de cellules élaboratrices, mais seulement porteuses de pigment) apparu chez les larves est nettement supérieur chez celles qui ont reçu les implants "noirs" (voir graphique ci-contre).

Signalons enfin que l'apparition chez la femme enceinte de cet état d'hyperpigmentation appelé par les anciens auteurs "collier de Vénus" a été mise, par certains, sur le compte d'une augmentation de la sécrétion d'interméline au cours de la grossesse.

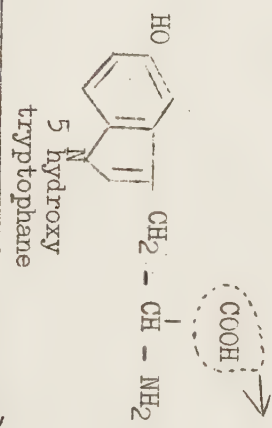
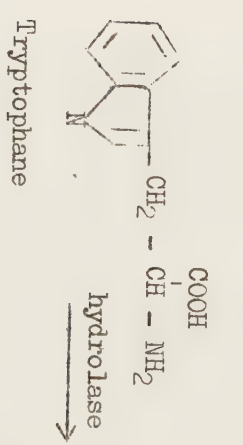
2 - L'A.C.T.H. : Elle intervient également dans le métabolisme pigmentaire, mais cette fois semble-t-il moins sur les chromatophores que sur les mélanocytes eux-mêmes et la mélanogénèse. Deux mécanismes sont possibles : l'A.C.T.H. peut avoir une action directe sur la cellule ou bien exercer son influence par l'intermédiaire des hormones surrénaliennes dont elle stimule la sécrétion. Plusieurs faits contredisent cette dernière hypothèse, et avant tout la

mélanodermie de la maladie d'Addison. Celle-ci pourrait en effet être expliquée par l'insuffisance surrénalienne, ici primitive, entraînant une augmentation de la production d'A.C.T.H. par l'hypophyse. D'autre part, les insuffisances surrénaliennes secondaires cette fois, par hypopituitarisme, s'accompagnent souvent d'une dépigmentation. Ces constatations suggèrent bien que l'A.C.T.H. agit elle-même sur le mélanocyte.

3 - La mélatonine et la sérotonine :
On sait de longue date qu'il existe dans la muqueuse du tube digestif, surtout l'intestin grêle, des cellules appelées entérochromaffines, qui fabriquent une substance dérivée du tryptophane, la sérotonine (voir tableau) Mais c'est beaucoup plus récemment qu'on s'est aperçu de la présence de cette sérotonine dans d'autres organes que le tube digestif, en particulier l'épiphyse.

Déjà il existe une certaine analogie de structure entre la sérotonine et la mélanine. Mais il devient beaucoup plus intéressant de noter qu'il existe un passage entre la sérotonine et une hormone de la glande pinéale, la mélatonine. Celle-ci est formée par N acétylation de la sérotonine, suivie d'une O méthylation sous l'influence d'enzymes.

Or, la mélatonine, dont le rôle a été étudié en détail par THIEBLOT et collaborateurs (30) intervient dans le métabolisme pigmentaire dont elle constituerait, selon les plus récents travaux, l'un des principaux leviers de commande avec l'interméline. Son action est d'ailleurs inverse de celle de l'interméline, puisqu'elle entraîne une contraction des mélanophores avec décoloration des téguments. mais il faut noter que cette action n'est possible que si l'hypophyse est présente (SIMONET, THIEBLOT, SEGAL).



B I O S Y N T H E S E



Elimination
Urinaire

Acide 5 hydroxy indol. acétique

Provenant donc de la sérotonine ou 5 hydroxy tryptamine, la mélatonine est ensuite transformée en 6 hydroxy mélatonine et excrétée par l'urine sous forme de sulfo et glycuré conjugués.

4 - Autres hormones : Le mélanocyte est soumis à d'autres influences hormonales, que nous révèle la pathologie : dans les états d'hyperthyroïdie, on trouve fréquemment une hyperpigmentation alors qu'à l'inverse les myxoedémateux ont souvent un teint pâle. On pense que la thyroxine serait capable de lever l'inhibition exercée sur la mélanogénèse par les groupements sulfhydrils. Nous venons d'évoquer la maladie d'Addison et sa mélanodermie, et là encore les hormones surrénaliennes pourraient se comporter en antagonistes des groupements sulfhydrils. Enfin, l'influence favorisant des hormones sexuelles mâles ou femelles sur la pigmentation est bien connue. Expérimentalement, des applications de diéthylstilboestrol sur la peau de cobayes, provoquent aux endroits intéressés l'apparition d'une aire pigmentée, prouvant l'action directe des oestrogènes sur les mélanocytes.

D - LE SYSTEME NERVEUX :

Nous parlions plus haut de commandes neuro-hormonales. Et mis à part la question de la glande pituitaire, de ses relations avec l'hypothalamus, il est certain que le système nerveux exerce une influence non négligeable. Qu'on nous permette pourtant d'en différer quelque peu l'étude, la question des rapports entre les systèmes nerveux et mélanique touchant de trop près l'histogénèse de ce dernier pour que nous ne préférons pas l'envisager à cette occasion.

E - De multiples autres facteurs agissent sur la mélanogénèse. Parmi eux, il est possible de distinguer des inhibiteurs et des activateurs.

1 - Les plus connus de ces derniers sont bien entendu les U.V. puisque ce sont eux qui sont responsables du brunissement de la peau sous l'influence du soleil. Cette question sera abordée dans un paragraphe spécial, nous noterons seulement ici que la dopa oxydation obtenue in vitro sous l'influence des radiations ne nécessite pas d'intervention enzymatique, elle est menée à bien grâce à l'action directe des U.V. ou des R.X. sur la dopa et également parce que ceux-ci provoquent la libération à partir de l'eau de radicaux OH et OH₂.

2 - Dans le cadre cette fois des inhibiteurs, on connaît de nombreux corps chimiques capables de s'opposer à l'action de la tyrosinase. Il faut rappeler que celle-ci est de nature cupro-protéique. Il est possible in vitro de l'inactiver grâce à la présence de substances pouvant se combiner avec le cuivre, telles que la phénylthiourée, le B.A.L., le thiouracil, la phénylthiocarbamide, la cystéine, et d'une façon générale la plupart des corps contenant du soufre. Ceux-ci, in vivo cette fois, lorsqu'ils sont administrés à l'animal, provoquent des phénomènes de dépigmentation. Enfin, d'autres métaux tels que le mercure, l'argent et l'or peuvent remplacer le cuivre dans la molécule enzymatique, donnant une substance inactive.

Toujours dans le cadre des inhibiteurs, mais cette fois de la tyrosinase elle-même, on peut ranger de nombreux dérivés de la tyrosine, tels le N acétyltyrosine, ou le 3 fluorotyrosine, dont l'action n'a pas encore été étudiée in vivo.

Il existe bien entendu de nombreux autres mécanismes d'inhibition, et LERNER et FUTZOATRICK (1953) (21) distinguent, outre ce qui a été précédemment décrit, les substances capables de prolonger la période d'induction en faisant varier le pH par exemple, celles qui au cours de la mélanogénèse peuvent se combiner avec l'orthoquinone, ou bien avec la tyrosinase ; les réducteurs ; des corps comme l'hydroquinone bloquant l'oxydation enzymatique de la dopa ; tous les agents enfin susceptibles de détruire les mélanocytes, tels que pourraient être des corps radioactifs antityrosinases.

3 - Beaucoup plus difficile à étudier est la question des inhibiteurs tissulaires. Leur existence est tout à fait incontestable. On sait bien en particulier qu'expérimentalement la transformation de dopa en mélanine peut être contrariée par la seule présence de toutes sortes de tissus et de tels inhibiteurs jouent certainement un rôle régulateur au niveau cellulaire.

Selon HIRSCH (16) il existerait un équilibre sans cesse renouvelé entre des substances à influence contraire et se neutralisant donc dès que formées par la cellule. Ce perpétuel conflit entre facteurs mutagènes-antimutagènes et carcinogènes-anti-carcinogènes, conditionne la vie même de la cellule et l'affrontement de la mélanogénèse avec ses inhibiteurs en constitue un remarquable exemple.

Il est possible expérimentalement d'obtenir une inhibition de la dopa oxydation par l'addition d'homogénats tissulaires normaux et néoplasiques, provenant en particulier du foie et du rein. Cette inhibition est mesurable, elle est directement proportionnelle à la concentration tissulaire. L'individualisation d'un tel facteur est bien entendu extrêmement difficile, et n'a été que partiellement

réussie, séparant des fractions dialysables et non dialysables. On trouve par ailleurs une très nette différence entre l'activité inhibitrice des tissus normaux et néoplasiques, au désavantage de ces derniers. Forcément incomplètes dans le sens d'une identification du responsable, les investigations se sont portées dans l'autre direction, c'est-à-dire vers la compréhension du mécanisme de son action. Et à ce sujet, il est intéressant de noter qu'efficace sur l'auto-oxydation de la dopa, l'inhibiteur devient inopérant lorsque l'oxydation est obtenue grâce à l'influence des radiations, U.V. et R.X. Ceci peut être dû à une destruction de l'inhibiteur par ces dernières, et en effet on a pu confirmer expérimentalement, et même mesurer l'importance de ce facteur.

Mais cela peut également être expliqué par le fait que dans le cas d'oxydation par les U.V., l'enzyme n'intervient pas. Ceci suggère que c'est en paralysant ce dernier qu'intervient l'inhibiteur. Son action est donc bien proche de celle des corps chimiques étudiés plus haut.

Si maintenant nous replaçons l'ensemble de ces données dans le cadre de la cellule et de la mélanogénèse, nous retrouvons cette notion d'un équilibre toujours renouvelé entre facteurs à action contraire. Les exemples en sont nombreux en biologie et HIRSCH (16) cite celui du cholestérol dont plusieurs dérivés ou précurseurs immédiats montrent expérimentalement une activité cancérigène puissante. A cet égard, les inhibiteurs constitueraient un système chargé de protéger la cellule contre la formation de substances carcinogènes ou mutagènes, ou pouvant lui nuire de quelque façon que ce soit.

V - LA COULEUR DE LA PEAU. LE BRUNISSEMENT.

La mélanine n'est pas le seul pigment cutané, puisqu'il en est cinq au minimum. La couleur normale de la peau humaine résulte donc de la combinaison de ces pigments, qui sont, outre la mélanine, l'oxyhémoglobine, l'hémoglobine réduite, le carotène et le pigment mélanoïde. Ce dernier a une origine discutée. Pour beaucoup il représente un produit de dégradation de la mélanine. En effet, il se trouve dans les endroits où s'est formé précédemment une grande quantité de mélanine, à l'occasion d'un bronzage par exemple. Cependant certains auteurs contestent cette hypothèse et font remarquer que chez les eunuques l'irradiation de la peau avec des U.V. ou l'injection de testostérone, provoquent une augmentation du pigment mélanoïde sans qu'il y ait eu pour autant accroissement de la quantité de mélanine.

La bande d'absorption du pigment mélanoïde se situe à 400 millimicrons. A 482 millimicrons, on trouve celle du carotène, à 556 millimicrons celle de l'hémoglobine réduite, l'oxyhémoglobine présentant deux minces bandes d'absorption respectivement à 542 et 576 millimicrons. Quant à la mélanine, elle ne présente pas de bande bien définie. Son pouvoir d'absorption s'étale entre l'infrarouge et l'ultraviolet.

Précisons que la couleur de la peau n'est pas seulement due à la présence de ces pigments. Jouent également un rôle, l'épaisseur du revêtement cutané, la richesse de la vascularisation, l'importance surtout de la couche cornée. Enfin dans les poils et les cheveux roux humains, on a trouvé un sixième pigment, la trichosidérine. On ne sait exactement quelle part il prend dans la couleur rousse, mais il semble qu'elle ne soit pas très importante puisque même après son extraction la

couleur persiste. Beaucoup d'auteurs pensent que celle-ci doit beaucoup à la mélanine, les différentes teintes de cheveux comme de peau d'ailleurs provenant soit des variations dans le nombre, la taille, la répartition des grains de mélanine, soit surtout de ses différents stades d'oxydation.

C'est ainsi que si nous choisissons parce que le contraste en est plus marqué, comme termes de comparaison, la peau d'un Noir et celle d'un Blanc, nous constatons que le nombre des mélanocytes reste identique dans les deux cas. Cette opposition de couleurs résulte non de la densité des cellules élaboratrices de pigment mais de la différence de leur nature génétique et des influences neuro-hormonales auxquelles elles sont soumises. Certes, leur nombre ne varie pas, c'est le pigment qu'elles fabriquent qui n'est pas le même, sa quantité et surtout son degré d'oxydation ainsi que sont dissemblables les indications de l'organisme à ces cellules. De là, et aussi des multiples combinaisons entre eux des cinq pigments cutanés fondamentaux, prennent origine les nuances tinctorielles infinies observées dans les races humaines.

L'action du soleil n'est donc qu'accessoire et il serait absurde de considérer que les peaux noires sont dues à une exposition solaire plus intense. Simplement, comme nous l'avons noté plus haut, les U.V. sont capables de se substituer au système enzymatique de la mélanogénèse ou de s'y adjoindre pour la stimuler. C'est ce qu'on observe dans le brunissement.

VI - MISE EN EVIDENCE HISTOCHIMIQUE DES MELANINES.

La plupart des méthodes sont basées sur le pouvoir réducteur des mélanines. Elles le manifestent vis à vis non seulement des solutions argentiques mais aussi du ferricyanure

ferrique. Cette propriété des mélanines de réduire le nitrate d'argent ammoniacal en sel métallique noir fut découverte en 1908 par BIZZOZERO (1) mais la méthode la plus couramment employée aujourd'hui est celle que LIASSON mit au point en 1914 : le réactif utilisé est le liquide de Fontana qui se prépare en ajoutant goutte à goutte de l'ammoniaque à une solution de nitrate d'argent à 5 % jusqu'à ce que le précipité qui s'est formé se soit redissous. On a alors un liquide parfaitement clair dans lequel on rajoute une très faible quantité de cette même solution de nitrate d'argent à 5 % jusqu'à apparition d'un trouble laiteux persistant. Le liquide de Fontana, qui ne doit pas sentir l'ammoniac, est alors prêt à l'emploi ; il devra se garder à l'obscurité et ne se conservera que quelques semaines. Après déparaffinage et rinçage prolongé à l'eau distillée, les coupes sont immergées dans ce liquide pendant 24-36 heures (il n'est pas recommandé de faire agir ce réactif plus longtemps, d'autres constituants cellulaires que la mélanine pouvant alors le réduire). Après un rinçage, on vire quelques minutes au chlorure d'or à 0,1 %, et on fixe par l'hyposulfite de sodium à 5 %.

Cette méthode au nitrate d'argent ammoniacal est, nous l'avons dit, la plus utilisée. Mais on peut également mettre les mélanines en évidence avec le nitrate d'argent acide. A des pH égaux ou inférieurs à 4, outre les mélanines, il n'y a guère que l'acide ascorbique et les orthodiphénols qui réduisent le nitrate d'argent. Cette réaction aurait donc le mérite d'une spécificité beaucoup plus grande.

Ce qui précède concerne la propriété argentaffine des mélanines (c'est-à-dire leur capacité de REDUIRE les sels d'argent). Mais elles présentent également une argentophilie

(c'est-à-dire que les sels d'argent, mis en présence de grains de mélanine, se DEPOSENT et se FIXENT électivement sur eux), qui permet de la mettre en évidence par toutes les méthodes d'imprégnation argentique, Bielchowski par exemple. D'autre part elles sont capables de réduire le ferricyanure ferrique et une méthode découle de cette propriété. Elle consiste après déparaffinage à mettre les coupes pendant 1 heure dans une solution à 2,5 % de sulfate ferreux. On effectue ensuite un lavage de 20 minutes dans 4 bains successifs d'eau distillée et on plonge les coupes pendant 30 minutes dans une solution à 1 % de ferricyanure de potassium et 1 % d'acide acétique. Après un rinçage à l'eau acétique à 1 %, on peut effectuer une coloration de fond au Van Gieson avant le montage. Comme avec la méthode de MASSON, les grains de mélanine apparaissent en noir. Cette réaction a le mérite d'être très spécifique et plus sensible que l'argentaffinité.

Tous ces procédés histochimiques sont tirés des propriétés des mélanines elles-mêmes. La dopa réaction, dont nous avons déjà maintes fois parlé, est, elle, basée sur la présence dans les mélanocytes d'un enzyme capable d'oxyder la 1-3-4-dihydroxyphénylalanine ou dopa (nous avons discuté en son temps de la nature de cette diastase appelée dopa oxydase ou dopase par Bruno BLOCH, et qui en réalité est la tyrosinase). Le principe est donc de plonger dans la dopa les tissus où l'on veut révéler la présence de mélanocytes : ceux-ci grâce à l'enzyme qu'ils contiennent, par oxydation de la dopa, se colorent en noir.

Pratiquement, il existe plusieurs variantes et nous nous limiterons à celle de FITZPATRICK, BECKER, LERNER et MONTGOMERY (1950) (8). Dans son traité d'Histo-chimie, LISON (22) la décrit ainsi : on fixe 1 heure à 5 degrés centigrades dans le formol à 10 %. On pratique

au rasoir des tranches de 1-2 mm. d'épaisseur qu'on lave à l'eau distillée. On laisse ensuite 14 heures à 5 degrés centigrades dans l'incubat suivant : l-tyrosine à 0,005 M (soit 0,091 %) dans tampon phosphate M/10, pH 6,8-7,4. Après cette période de 14 heures, on renouvelle le bain et on laisse encore incuber 24 heures à 37 degrés centigrades. Il reste à refixer au liquide de BOUIN pendant 24 heures, à inclure à la paraffine, à couper et à monter. On peut effectuer une coloration de fond au carmin boracique.

Nous ne reviendrons pas sur les innombrables controverses que suscita la mise au point par Bruno BLOCH de cette réaction. Elles nous autorisent au moins à conclure ici que sa spécificité est très contestable. Ce qui nous amène d'ailleurs à aborder le problème du diagnostic différentiel des mélanines avec les autres pigments de l'organisme.

Comme nous l'avons évoqué tout à l'heure, les grains de mélanine élaborés par les mélanocytes n'ont pas le privilège de la réduction des sels d'argent. Et en particulier dans le tube digestif, les cellules appelées pour cette raison argentaffines, ou mieux entérochromaffines, possèdent cette propriété. Ce sont elles qui assurent la biosynthèse de la sérotonine, substance elle aussi capable de réduire les sels d'argent. Mais à l'encontre des mélanines, la sérotonine perd cette propriété à des pH acides. D'ailleurs, toutes les méthodes histochimiques destinées à la mettre en évidence se font à des pH basiques. Entre autres, celle de GIBBS d'après GOMORI s'effectue pour une valeur de pH de 9,2. Nous ne ferons qu'évoquer rapidement le problème des pigments ferriques qui, comme chacun sait, donnent une réaction au bleu de Prusse positive alors qu'elle est négative avec les mélanines. Nous insisterons davantage sur le diagnostic différentiel entre ces dernières et les

lipofuschines. Une étude précise en a été faite dans un article publié en 1958 par L. FRUHLING, A. BATZENSCHLAGER et A. PORTE (12), et consacré aux adénomes hyperplasiques pigmentés de la surrénale. Une première différence entre les deux pigments concerne l'argentophilie : très nette, comme nous l'avons vu, pour les mélanines, elle n'existe pas pour les lipofuschines. De plus, ces dernières bien qu'elles soient réductrices comme les mélanines, réduisant le ferricyanure et se colorant en bleu noir par la réaction de SCHMERL, ne réduisent par contre que difficilement ou pas du tout le nitrate d'argent ammoniacal.

Par ailleurs, une autre méthode de différenciation avait été mise au point en 1912 par HUECK et fut modifiée par LILLIE en 1956. La technique de HUECK consistait, après une coloration au bleu de Nil, à faire agir le peroxyde d'hydrogène. Les mélanines devenaient incolores, les lipofuschines restaient bleues. La réaction de LILLIE utilise l'acétone. Les lipofuschines se colorent en effet au bleu de Nil selon deux mécanismes : un processus physique de dissolution dans la fraction lipidique qui s'effectue à un pH inférieur à 1, une combinaison acide-base qui réclame un pH plus élevé. Sous l'action de l'acétone, dans le 1er cas le pigment se décolore, dans le 2ème cas la coloration persiste. Au contraire, dans les mêmes conditions les mélanines restent toujours colorées après l'épreuve à l'acétone.

Enfin, selon A.B. NOVIKOFF, les lipofuschines, à la différence des mélanines seraient positives aux réactions de la phosphatase acide, ce qui selon cet auteur, permettrait d'assimiler les grains de lipofuschines à des lysosomes altérés ayant accumulé entre autres des céphalines oxydées.

En résumé les mélanines .
 (car il y a non pas une mais plusieurs mélanines) sont des substances à poids moléculaire élevé résultant de la combinaison de protéines avec des pigments dérivés de la tyrosine et de la dopa, selon un processus appelé mélanogénèse, assuré par des cellules spécialisées les mélanocytes. La mélanogénèse comporte des étapes enzymatiques et non enzymatiques, les premières consistant en une oxydation réalisée sous l'influence des tyrosinases. Car, là encore, il existe non pas une mais plusieurs tyrosinases ayant d'ailleurs une composition voisine et des propriétés communes.

La régulation de la mélanogénèse est assurée par de multiples mécanismes biologiques parmi lesquels on distingue essentiellement :

- acides aminés
- vitamines
- hormones, intermédiaire en premier lieu mais aussi A.C.T.H, mélatonine et sérotonine.

Parmi les effecteurs de la mélanogénèse il convient également de noter :

- des facteurs physiques: U.V.
- des corps chimiques
- des substances tissulaires complexes, la couleur de la peau et ses multiples nuances résultant de l'interaction entre ces différents facteurs.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - BIZZOZERO G. Eine Methode zur Darstellung
von Pigmenten und ihrer farblosen
vorstufe
Münch. Med. Woch. 1908
- 2 - BLOCH B.
Das Problem der Pigmentbildung in
der Haut
Arch. Dermatol. u. Syphilis
1917 124 129-208
- 3 - BLOCH B. and SCHAAF F.
Pigmentstudien
Biochem. Z. 1925 162 181
- 4 - BLOCH B.
The problem of pigment formation
Am. J. Med. Sc.
1929 177 609-618
- 5 - BOURQUELOT E. et BERTRAND G.
Le bleuissement et le noircissement
des champignons.
Compte rendu Soc. Biologie
1895 47 582-584
- 6 - DALTON H.C. and KRASSNER Z.
Role of Genetic Pituitary differen-
ces in Larval Axolotl Pigment deve-
loppment . In Pigment Cell Biology 1959.
- 7 - FIGGE F.H.J.
Factors regulating the formation
and the physical and chemical pro-
perties of melanin
in the Biology of melanomas
NEW-YORK Academy of Sci. 1948 pp.405-421

- 8 - FITZPATRICK T.B., BLACKER SW. Jr., LERNER A.B.
and MONTGOMERY H.
Tyrosinase in human skin : demon-
stration of its presence and its role
in human melanin formation
Science 1950 112 223-225
- 9 - FLICKINGER R.A.
A study of the metabolism of amphibian
neural crest cells during their mi-
gration and pigmentation in vitro
J. Exp. Zool. 1949 112 465-484
- 10 - FOSTER M.
Enzymatic studies of pigment forming
abilities in mouse skin
J. Exptl. Zool. 1951 117 211-246
- 11 - FOX A.S. and BURNETT J.
The genetics and biochemistry of
tyrosinase in Neurospora crassa
in Pigment Cell. Biology
1959 pp. 249-279
- 12 - FRUHLING L., BATZENSCHLAGER A. et PORTE A.
Adénomes hyperplasiques pigmentés de
la zone réticulée du cortex surrénalien
Annales d'Anatomie Pathologique
1958 T.3 N°2 pp. 175-186
- 13 - FÜRTH O. von et SCHNEIDER H.
Veber tierische Tyrosinasen and ihre
Bedeutung zur Pigmentbildung
Beitr. Z. Chem. Physiol. u Path.
1901 1 229-242
- 14 - GREEN D.E. and RICHTER D.
Biochem. Journ. 1937 31 596
- 15 - GREENSTEIN J.P., TURNER F.C. and JENNETTE W.
J. Natl. Cancer Inst. 1940 1 377

- 16 - HIRSCH H.M.
Inhibition of melanogenesis by tissues
and the control of intracellular
autooxydation
in "Pigment Cell Biology" 1959 pp.327-
359
- 17 - INGRAHAM L.L.
Polyphenoloxydase action at low pH values
in Pigment Cell Biology 1959 pp.609-619
- 18 - KERTESZ D.
Tyrosinase and polyphénolase, the role
of metallic ions in melanogenesis.
Nature 1951 168 697
- 19 - LEE T.H. and LERNER A.B.
Melanocyte stimulating hormones from
pituitary glands
in "Pigment Cell Biology"
1959 pp. 435-445
- 20 - LERNER A.B.
Mammalian tyrosinase : preparation and
properties
J.Biol. Chem.
1949 178 185-195
- 21 - LERNER A.B. and FITZPATRICK T.B.
The control of melanogenesis in human
pigment cells
in "Pigment Cell Growth" 1953
Edited by Myron GORDON
- 22 - LISON L.
Histochimie et cytochimie animales
Vol. 1 p.260
2 p.559, 630, 724, 765.
GAUTHIER - VILLARS Editeur PARIS 1960

- 23 - MALETTE H.F. and DAWSON C.R.
On the nature of highly purified
mushroom tyrosinase preparations
Arch. Biochem. 1949 23 29-44
- 24 - MASON H.S.
Structure of melanins
in "Pigment Cell Biology"
1959 Edited by Myron GORDON pp.563-583
- 25 - MONTAGNA W.
The melanocyte system of the mammalian
integument in the structure and func-
tion of skin pp. 73-87
Second Edition 1962
Academic Press NEW-YORK and LONDON.
- 26 - NOVIKOFF A.B.
Lysozomes and related particles in
"The Cell" Vol. 2 p. 471
Edited by J.BRACHET et A.E.MIRSKY
Academic Press New-Yorkand LONDON 1961
- 27 - RANGIER J.M.
Recherches sur la structure des méla-
nines. Les Mélanuries
Thèse de Pharmacie PARIS 1961
- 28 - RAPER H.S.
a - The tyrosinase - tyrosine reaction V.
Production from tyrosinase of 5-6
dihydroxyindole and 5-6 dihydroxyin-
doler carboxylicacid, the precu-
sors of melanin
Biochem J. 1927 21 89-96
b - The aerobies oxydases Physiol.
Rev. 1928 8 245-282
- 29 - ROPSHAW H.S.
Melanogenesis with special reference
to sulphydrils and protamines
Am. J. Physiol. 1933 103 535-52
- 30 - THIEBLOT L., BASTIDE P., BLAISE S., BOYER J.
et DASTUGUES G.
De l'équipement enzymatique de la
glande pinéale (étude critique et
expérimentale).

LE MELANOCYTE PATHOLOGIQUE

- Morphologie du Mélanocyte pathologique en microscopie optique
- Morphologie du Mélanocyte pathologique en microscopie électronique
- Biochimie et Physiologie du Mélanocyte pathologique

MORPHOLOGIE DU MELANOCYTE PATHOLOGIQUE

en

MICROSCOPIE OPTIQUE

Les deux grands versants de ce chapitre seront bien sûr représentés par l'étude des cellules constituant les mélanomes bénins d'une part les mélanomes malins d'autre part, ce non seulement dans le cadre de la pathologie tumorale mais également de la culture de tissus. Puis nous parlerons dans un paragraphe particulier des différences entre ces deux catégories de mélanocytes avant de rappeler brièvement quels sont les problèmes posés par le cyto diagnostic des mélanomes. Ce chapitre envisagera donc successivement :

- 1 - Cytologie des mélanomes bénins
- 2 - Cytologie des mélanomes malins
- 3 - Etude du mélanocyte tumoral en culture de tissu
- 4 - diagnostic différentiel entre le mélanocyte cancéreux et non cancéreux
- 5 - le cyto diagnostic des mélanomes.

1 - CYTOLOGIE DES MELANOCYTES BENINS.

La première difficulté rencontrée ici consistera à définir exactement les frontières entre le mélanocyte normal et le mélanocyte tumoral bénin. Schématiquement les différences porteront sur :

- A - la position du mélanocyte ;
- B - la forme générale de la cellule ;
- C - sa taille ;
- D - le contenu du cytoplasme, le pigment
- E - le noyau ;
- F - les rapports entre eux des mélanocytes.

A - Position du mélanocyte tumoral bénin.

Ce que nous avons dit plus haut sur la position du mélanocyte à la base de l'épiderme nous conduit à définir comme pathologique tout mélanocyte situé hors de cet endroit, en particulier dans le derme.

Il faut dire d'ailleurs que cette distinction est un peu théorique et surtout en quelques occasions difficile à établir. Il sera parfois délicat par exemple de différencier un mélanocyte en position dermique d'un mélanophore chargé de pigment. Des groupes cellulaires apparemment isolés dans le derme pourront n'être dus qu'à une incidence de coupe.

Cependant d'une façon générale on peut dire que la présence de mélanocytes au dessus ou au dessous de la couche basale de l'épiderme signifie l'apparition d'une prolifération anormale. Nous aurons l'occasion d'étudier en détail le mécanisme de cette "migration", pour l'instant nous nous contentons de la ranger parmi les caractéristiques les plus importantes du mélanocyte tumoral.

B - Forme du mélanocyte tumoral bénin.

C'est d'ailleurs cette propriété qui permet d'expliquer en partie la différence entre la silhouette des cellules pigmentaires normales et celle des mélanocytes tumoraux bénins. Il est en effet évident que la prolifération et le déplacement de ces éléments leur feront vite perdre leur aspect stellaire. Les amarres avec les cellules malpighiennes voisines cèdent, les prolongements dendritiques se rompent et disparaissent. D'autre part ces prolongements sont l'apanage de cellules à l'état adulte. Ils seront d'autant plus rares que la multiplication, la prolifération sera plus intense, donnant origine à des éléments jeunes.

Ainsi, au départ, le mélanocyte tumoral est modifié dans sa forme par rapport à la cellule normale. Comme nous l'avons dit plus haut,

son déplacement peut s'effectuer vers la surface de l'épiderme ou vers le derme. Dans le premier cas il s'agit de thèques : les mélanocytes tumoraux bénins sont pressés étroitement les uns contre les autres, polygonaux par pression réciproque. Dans le second cas les mélanocytes tumoraux bénins font irruption dans le derme où ils prennent des aspects variables :

- certains d'entre eux sont ronds et ce fait joint à leur mode de groupement en travées leur donne une allure épithélioïde ;

- d'autres sont allongés ou même fusiformes ;

- outre les types précédents, toutes les formes, cubiques, polyédriques, ovales peuvent d'ailleurs se voir parmi les mélanocytes tumoraux bénins. Nous aurons l'occasion plus loin d'insister sur le polymorphisme des mélanomes malins. Il faut souligner que ce polymorphisme se retrouve chez les mélanocytes tumoraux bénins quoique beaucoup moins marqué et sans les irrégularités, les monstruosité des cellules malignes. MASSON (16) cependant a cru pouvoir distinguer selon la forme des cellules une zone épithélioïde, proche de l'épiderme, une zone neuroïde, profonde, à structure fasciculée avec éléments fusiformes, et entre les deux des aspects intermédiaires. Cette disposition bien tranchée n'est malheureusement retrouvée que dans un petit nombre de cas. Le plus souvent au contraire, ce sont désordre et nous l'avons dit polymorphisme qui règnent non seulement dans l'architecture de la tumeur mais aussi parmi les cellules qui la composent. Précisons d'ailleurs un point important : il est souvent difficile de discerner nettement les limites cellulaires des mélanocytes tumoraux bénins, celles-ci étant souvent imprécises et floues au microscope optique.

C - Taille du mélanocyte tumoral bénin.

D'une façon générale, les cellules constituant les mélanomes bénins sont plus volumineuses que les mélanocytes normaux. Mais ceci

est surtout valable pour les mélanocytes tumoraux bénins intradermiques car pour ceux d'entre eux qui groupés en thèques sont entraînés à la surface de l'épiderme, le tassement, la migration dans un épithélium malpighien d'une grande cohérence, joints à la perte de leurs prolongements dendritiques, réduisent souvent sensiblement leur taille.

Cette augmentation de volume est cependant moins sensible que dans le cas des cellules pigmentaires cancéreuses comme nous le verrons un peu plus loin. Il y a certes là un élément de diagnostic différentiel mais il convient toutefois de noter la taille parfois considérable de certains mélanocytes trouvés dans les mélanomes juvéniles de SPITZ. Et pourtant il s'agit là de tumeurs parfaitement bénignes. Nous avons ici une première idée des difficultés rencontrées dans l'établissement d'un diagnostic différentiel entre mélanocyte tumoral bénin et malin.

D - Contenu du cytoplasme.

Nous sommes amenés ici à faire la même remarque que lors de notre exposé sur le mélanocyte normal : très précieux en ce qui concerne l'étude du pigment et la silhouette cellulaire, le microscope optique ne permet guère par ailleurs que de voir un cytoplasme clair, un peu acidophile, moins homogène, plus vacuolé que normalement. Ceci d'autant plus qu'ici les techniques employées sont souvent celles de la routine quotidienne ; les artefacts sont donc nombreux : rétractions, corps intracytoplasmiques divers, noyaux picnotiques. Par contre l'utilisation du nitrate d'argent ammoniacal permet de mettre facilement en évidence le pigment mélanique. Ce dernier peut être plus abondant que dans des mélanocytes normaux. Mais il s'en faut de beaucoup qu'il s'agisse là d'une règle absolue ou même fréquemment observée. Plus souvent encore que dans les tumeurs malignes, les cellules des mélanomes bénins peuvent être totalement achromiques.

Lorsqu'il existe, le pigment mélanique ne diffère apparemment en rien de celui qu'on trouve dans un mélanocyte normal. Tout au plus est-il parfois en grains plus épais. La localisation du pigment est surtout périnucléaire mais on en rencontre également à la périphérie. De plus d'importantes quantités de grains de mélanine sont entreposés dans les espaces intercellulaires où une partie peut être phagocytée par des cellules conjonctives qui se trouvent en quelque sorte "tatouées" de mélanine. Celles-ci, qui ne sont autres que des mélanophores, peuvent aussi parfois ressembler à des mélanocytes authentiques. Cependant d'une façon générale le pigment contenu dans les mélanophores est beaucoup plus grossier et granuleux, moins fin, moins régulièrement réparti dans la cellule. Ce fait, joint à la localisation péritumorale de ces cellules "tatouées", à leur aspect plus irrégulier, fusiforme souvent, à leur taille plus réduite, suffit dans la majorité des cas à les distinguer des mélanocytes tumoraux bénins.

E - Le noyau enfin a un aspect très semblable à la cellule normale, contrastant ainsi avec les formes très modifiées du noyau dans le mélanocyte cancéreux. Comme l'écrit LEVER (11) "le noyau est volumineux, rond ou ovale, pâle et vésiculeux". Ajoutons que le nucléole est souvent bien développé. mais ceci est l'aspect typique ; il est fréquent de rencontrer dans les mélanocytes tumoraux bénins des noyaux très chromophiles, irréguliers, picnotiques, sans qu'il soit toujours possible d'invoquer un artefact. D'autre part les mitoses qu'il arrive d'y rencontrer n'ont pas du tout une signification maligne obligatoire, le mélanome juvénile de SPITZ en constituant une fois de plus la preuve avec ses mitoses parfois monstrueuses.

F - Rapports entre eux des mélanocytes : le problème des thèses.

Cette propriété des mélanocytes de se grouper au cours de leur migration soit dans

tumorale sont différentes puisqu'il s'agit là, non plus d'un épithélium malpighien, mais d'un tissu conjonctif. L'aspect des groupements ne sera donc plus le même : à la place des thèques on trouvera des travées tumorales parfois encore massives mais néanmoins fort dissemblables. Au total la tendance des mélanocytes à former des thèques, leur ascension dans l'épiderme, s'expliquent par l'existence de trois facteurs :

- la prolifération tumorale elle-même ;
- la résistance opposée par l'épithélium malpighien à cette prolifération ;
- le fait que les cellules tumorales n'assurent leur métabolisme que dans la mesure où elles restent voisines.

Ces caractéristiques des mélanocytes tumoraux, qu'ils soient bénins ou malins d'ailleurs, ont des conséquences évidentes :

- théoriquement du moins, puisque la prolifération tumorale, partie de la base de l'épiderme, n'a d'autres possibilités que de s'étendre vers le haut (thèques) ou vers le bas (mélanomes de jonction, mélanomes intra dermiques) il est donc obligatoire que tout mélanome, bénin ou malin, comporte à un moment ou à un autre des thèques et des "zones de jonction". Bien entendu selon l'instant de son évolution où le mélanome est en quelque sorte "surpris" par l'examen histologique il pourra être dénué de ces deux catégories d'aspects. Mais l'examen de notre matériel nous a appris que ces derniers étaient plus fréquents qu'il n'est classiquement admis.

- bien entendu ces aspects seront d'autant plus nombreux dans une tumeur, en particulier les thèques, que la prolifération sera plus intense. Nous retrouverons ici une notion précédemment évoquée : la présence de plusieurs thèques montant vers la surface de l'épiderme n'est pas à proprement parler un indice de malignité. Mais c'est le résultat d'une activité prolifératrice particulièrement intense, témoin d'un cancer deux fois sur trois.

- enfin ces thèques, au cours de leur migration, jouent véritablement le rôle de coins s'enfonçant dans le massif malpighien. Dans les cancers où elles sont particulièrement nombreuses, elles causent à ce dernier d'importantes lésions. Ainsi, dans certains mélanomes malins l'ulcération constatée n'est pas constituée par une perte de substance du cancer affleurant la surface. Il s'agit en fait d'une ulcération secondaire de l'épiderme sous l'action de la migration des thèques cancéreuses.

2 - CYTOLOGIE DES MELANOMES MALINS.

A - Forme.

La plupart des auteurs décrivent plusieurs types de cellules.

1 - des cellules polyédriques, tassées les unes contre les autres, d'aspect épithélioïde souvent assez régulières ;

2 - "des cellules rondes à cytoplasme abondant et basophile, paraissant indépendantes les unes des autres et faisant immédiatement songer à un sarcome à cellules rondes ou plutôt à un myélome plasmocytaire" (BINES : 2) ;

3 - des cellules fusiformes évoquant un sarcome fibroblastique ;

4 - des cellules en losange, ou en raquettes (MENCACCI : 17) réalisant un aspect indifférencié.

D'autres aspects ont également été notés DUPONT (5) décrit les éléments rubannés et il en fait un argument en faveur de l'origine neuroïde des mélanomes. LUND et KRAUS trouvent des formes stellaires avec prolongements dendritiques. Ces derniers aspects ont d'ailleurs été signalés par LUND et CHESNER (12) dans des métastases d'épithélioma malpighien. Cependant, pour notre part, nous tenons ces nuances pour assez théoriques. Certes il est souvent possible d'individualiser dans une même tumeur une ou plusieurs des catégories précédemment décrites. Mais dans la majorité des cas elles sont intriquées, tous les intermédiaires entre elles peuvent se voir, et dans un tel désordre comme le fait remarquer

MASSON toute tentative de systématisation est difficile. Plusieurs auteurs néanmoins ont tenté d'établir des lois évaluant le pronostic selon la morphologie des cellules. Ainsi la classification de JAEGER et Von ALBERTINI (80) oppose :

- le degré I de structure fasciculée avec des cellules fusiformes, à faible malignité intermédiaire ;
- le degré II, de structure alvéolaire, avec des cellules globuleuses, à forte malignité :
- un type mixte réalisant un mélange des deux catégories précédentes, à malignité intermédiaire.

Pour séduisante qu'elle soit cette proposition n'échappe cependant point à quelques critiques. D'une part, répétons-le, le polymorphisme des mélanomes malins est souvent si accentué qu'il est difficile d'y dénombrer tels ou tels types cellulaires. D'autre part il faut bien reconnaître que les résultats publiés par MIESHER (18) sur la base de cette classification n'emportent pas entièrement la conviction (voir tableau ci-joint).

Au total il nous semble donc plus pratique de définir non pas des types morphologiques précis mais un certain nombre de caractéristiques communes à la plupart des "mélanocytes tumoraux malins". Et la première qu'il soit possible de signaler, notons-le une dernière fois, c'est justement leur polymorphisme non seulement d'un cas à l'autre, mais aussi dans un même prélèvement.

B - Taille.

Quoique là encore il y ait de nombreuses variations, d'une façon générale les mélanocytes tumoraux malins sont plus volumineux non seulement que les cellules pigmentaires normales mais même que celles constituant les mélanomes bénins. Exception doit être faite naturellement pour le mélanome de SPITZ où la taille souvent très augmentée des cellules représente un élément important du diagnostic.

TYPE GLOBOIDE

Mode de Traitement	Succès	Durée de l'observation en années	Echec
Chirurgie seule	4	12-19-23-25	1
Chirurgie + R.X.	1	15	1
R. X. + Chirurgie	3	1-2-3	1
Rayons seuls	1	1	1
TOTAL	9		4

TYPE MIXTE

Tableau de MIESCHER (18)

Chirurgie seule			
Chirurgie + R. X.	4	2-4-6-10	
R. X. + Chirurgie	1	3	
Rayons seuls	2	1-4	
TOTAL	7		

TYPE FASCICULE

Chirurgie seule	1	5	1
Chirurgie + R. X.	2	21-23	
R. X. + Chirurgie	1	3	
Rayons seuls	3	4-5-13	1
TOTAL	7		2

Or dans l'ensemble, les altérations nucléaires du mélanocyte tumoral malin répondent à peu près à ce schéma :

- leurs noyaux sont en effet généralement plus volumineux que ceux des mélanocytes normaux et même des mélanocytes tumoraux bénins. Cependant il convient de dire qu'à l'instar des cellules elles-mêmes ils peuvent présenter de nombreuses variations de taille et de forme ;
- celle-ci est le plus souvent arrondie ou ovalaire mais il est possible de rencontrer des noyaux bourgeonnants et monstrueux ;
- la chromatine n'est pas très abondante mais elle prend une disposition caractéristique : "il (le noyau) est ponctué de granulations chromatiennes dont certaines se groupent autour d'un gros nucléole plastinien qu'elles peuvent masquer. Souvent celui-ci est gonflé, comme hydropique". (MASSON : 16). Pour notre part, de tels aspects nous ont paru en effet relativement fréquents. MASSON précise : "dans certaines cellules, à la prophase de la mitose, la chromatine se rassemble en filaments d'une extrême finesse, qui s'insèrent sur le plasmosome et rayonnent autour de lui" ;
- il faut dire, puisque nous venons de parler des mitoses, que d'une façon générale ces dernières ne sont pas très abondantes dans les mélanomes malins. Cependant lorsqu'on en rencontre elles sont souvent anormales, ou même absolument monstrueuses ;
- on remarque aussi que le noyau est souvent en position excentrique dans les cellules. C'est là un fait sur lequel insistent tour à tour MASSON et RINES.

Enfin il est un dernier point important qu'il importe d'examiner, celui des inclusions intra-nucléaires. Nous en avons trouvé en effet un grand nombre parmi nos cas. Il s'agissait généralement de particules grossièrement arrondies ou ovalaires ressemblant assez tout d'abord à des nucléoles, acidophiles, uniques ou plus souvent multiples dans le noyau. Fréquents dans les tumeurs à haut potentiel évolutif, et sans

vouloir prendre partie dans les querelles soulevées par les théories virales, il nous semble que ces aspects correspondent plutôt à des encoches du noyau dont la surface d'échange est ainsi augmentée.

3 - ETUDE DU MELANOCYTE TUMORAL EN CULTURE DE TISSU.

Parmi les caractéristiques du mélanocyte tumoral malin telles qu'on les constate dans une tumeur humaine, toutes ne se retrouvent pas dans le mélanocyte tumoral étudié en culture de tissu. Ainsi il est rare que toutes les formes cellulaires individualisées dans la tumeur de départ se reproduisent in vitro. On peut même souvent assister au développement d'un type prédominant, en l'occurrence mélanocytes stellaires ou même pourvus de prolongements dendritiques nombreux, fins et arborisés (GREENBERG et coll. :9). Certes il existe dans la même culture d'autres formes rondes ou polyédriques mais on peut dire qu'ici le polymorphisme, s'il n'est pas absent est beaucoup moins marqué que dans un mélanome malin. D'ailleurs la présence de ces formes arrondies ou ovalaires peut être mise sur le compte de mitoses fréquentes de telle sorte qu'il existe une certaine relation entre la diversité dans les silhouettes des cellules et leur potentiel évolutif.

Cette technique nous a d'autre part appris les rapports existant entre l'âge des cellules et le pigment qu'elles contiennent. Des mélanocytes peuvent apparaître dès les premiers jours de la culture mais alors ils sont de petite taille et leur pigment est très fin et uniformément réparti. Plus tard, ces cellules sont plus volumineuses, les grains de mélanine plus irréguliers et plus grossiers. Cette tendance s'accroît encore dans les mélanophores présents dans la culture au point que ces derniers, bourrés d'un pigment en mottes volumineuses deviennent parfois des masses noires où aucun détail

ne peut plus être distingué. GREENBERG et coll(9) avancent d'ailleurs l'hypothèse selon laquelle ces mélanophores représenteraient en réalité des mélanocytes au stade ultime de leur développement.

De même qu'en pathologie tumorale, on constate une certaine diversité dans le degré de pigmentation des cellules. On ne peut se baser sur la présence ou l'absence de mélanine pour évaluer leur potentiel évolutif ou pour faire un rapprochement avec leur caractère plus ou moins indifférencié. Que ce soit pour les mélanocytes tumoraux malins ou les mélanocytes obtenus en culture de tissu il est toujours possible de dire avec FORTNER et ALLEN (7) : "il n'existe aucune relation entre le contenu pigmentaire de la tumeur primitive et le degré d'anaplasie des cellules tumorales ou leur pouvoir métastatique. "Notons d'autre part l'influence des rayons lumineux sur la position du pigment dans la cellule. D'abord uniformément répartis dans le cytoplasme les grains de mélanine sous l'action de la lumière se déplacent nettement à la périphérie (GREENBERG et coll. : 9).

Enfin les noyaux "varient considérablement en taille et en forme et sont généralement hyperchromatiques" (FUNAN HU : 8). Beaucoup de cellules sont multinucléées. Quelques auteurs ont signalé sur ces noyaux la présence de formation "en poche" qui pourraient être en rapport avec une synthèse nucléaire active (HSU et LOU:10)

4 - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ENTRE LE MELANOCYTE CANCEREUX ET NON CANCEREUX.

Le problème ne se pose pratiquement jamais par rapport au mélanocyte normal, pour des raisons évidentes :

- ce dernier n'entre pas dans la constitution d'une tumeur. Sa position est épidermique, à la base de l'épithélium malpighien ;
- sa forme, dendritique, sa taille, sont normales ;

- son cytoplasme clair, son noyau régulier, rarement en mitose, pourvu d'un seul nucléole souvent peu visible d'ailleurs, son pigment presque toujours présent en grains fins uniformément répartis, tout l'exclut sans erreur possible du cadre de la pathologie.

Il n'en va bien entendu pas de même avec des cellules tumorales. Schématiquement deux éventualités peuvent se présenter en pratique quotidienne :

- souvent il est évident, soit par le contexte clinique, soit au microscope par la présence de mélanine visible parfois même avec les colorations ordinaires, qu'il s'agit bien de mélanocytes. Dès lors se pose la question de savoir quelles sont les différences entre mélanocyte tumoral bénin et malin ;

- ou bien plus rarement heureusement on trouve des cellules dont il est difficile ou même impossible d'établir la nature pigmentaire. Il faut alors tenter de les différencier d'éléments constitutants d'autres tumeurs bénignes ou malignes à morphologie voisine.

Dans le premier cas les caractéristiques opposant mélanocytes tumoraux bénins et mélanocytes tumoraux malins sont souvent mais non toujours nettement tranchées :

. Certes tous deux sont en position anormale dans la peau, tous deux peuvent former des thèques montant à la surface de l'épiderme ou bien envahir le derme, mais nous l'avons dit l'intensité de cette tendance à la migration soit vers le haut soit vers le bas dénote chez ces cellules un pouvoir prolifératif alarmant dont l'anatomo-pathologiste fera un indice de malignité ;

. nous avons signalé également que parfois les mélanocytes tumoraux bénins pouvaient manifester une certaine diversité de forme. Mais c'est parmi les mélanocytes tumoraux malins que se trouve l'un des plus extraordinaires

polymorphismes qui soient et tous les auteurs sont d'accord pour en faire une de leurs caractéristiques essentielles. Toutefois, si tant est qu'on puisse individualiser des types cellulaires dans un tel désordre, la présence de nombreuses silhouettes très fusiformes ou dendritiques constitue un élément défavorable, de même bien sûr que les formes absolument monstrueuses emportent la conviction ;

. d'une façon générale le mélanocyte cancéreux est plus volumineux que son homologue du mélanome bénin. Cependant, outre que la comparaison ne manque pas d'être difficile, il existe tous les intermédiaires et de nombreuses exceptions. Il s'agit là de nuances souvent sans grande valeur ;

. par contre on est souvent frappé par le caractère indifférencié du mélanocyte tumoral malin et nous avons noté qu'en l'absence de mélanine cela pouvait entraîner de grandes difficultés de diagnostic.

. l'absence plus ou moins complète de synthèse pigmentaire est sans doute plus fréquente chez les mélanocytes tumoraux bénins. La cellule cancéreuse est plus volontiers et plus abondamment pourvue de grains de mélanine. Ceux-ci par ailleurs sont parfois quelque peu moins fins que dans le mélanocyte tumoral bénin. Mais là encore il s'agit d'une nuance peu perceptible l'apanage des mottes grossières appartenant aux mélanophores.

. Quant aux modifications nucléaires, ACKERMAN (1) leur accorde une grande importance. Citons successivement chez les mélanocytes tumoraux malins typiques :

- l'excentration du noyau dans la cellule ;
- sa forme irrégulière parfois profondément encochée, boursouflée, monstrueuse ;
- sa taille le plus souvent très augmentée ;
- la disposition caractéristique de la chromatine autour du nucléole ;
- même la présence

- de plusieurs noyaux,
- de plusieurs nucléoles ;
- les mitoses fréquentes ou anormales ;
- les inclusions intra nucléaires.

Pour nous résumer, dans les cas caractéristiques, les signes de malignité des mélanocytes sont :

- outre les altérations nucléaires énumérées ci-dessus ;
- la tendance migratrice accentuée aboutissant aux thèques et aux ulcérations épidermiques
- le polymorphisme, les monstruosité cellulaires ;
- l'anaplasie ;
- la plus grande abondance de la mélanine

Est-il besoin de souligner qu'un mélanome malin constitué de cellules présentant l'ensemble de ces modifications, est chose rare. Présenté ainsi le diagnostic différentiel semble n'offrir aucune difficulté : en réalité il est parfois très délicat, obtenu davantage sur l'examen de l'architecture tumorale que grâce à la cytologie. Répétons-le, ces signes de malignité ne sont que rarement tous réunis et seulement dans les formes les plus caractéristiques.

A l'opposé de ces cas typiques, il existe nous l'avons dit des mélanomes achromiques en tout ou partie dont il est difficile de démontrer la nature pigmentaire. L'aspect des cellules prend dès lors une importance plus grande encore

- c'est grâce à lui qu'est parfois établi le diagnostic ;
- mais le plus souvent il ne fait qu'augmenter la perplexité du praticien ; les cellules tumorales évoquent par leurs contours et leur structure :

- un histiocytome ;
- un sarcome fibroblastique ;
- un rhabdomyosarcome ;
- un ganglioneurone ;
- un E O A cutané ou annexiel

En la matière il serait aussi inutile que fastidieux d'énumérer les infimes nuances permettant parfois d'avancer un diagnostic, d'en écarter tel autre. Dans les cas où la morphologie conduit à de tels rapprochements elle n'est plus d'aucune aide pour le diagnostic et c'est vers les méthodes histochimiques ou biochimiques dont nous parlerons dans un chapitre ultérieur qu'il convient de se tourner.

5 - LE CYTO DIAGNOSTIC DES MELANOMES.

Les difficultés, les variations des données cytologiques telles que nous venons de les décrire, laissent assez prévoir combien ardu va nous apparaître le problème du cytodiagnostics des mélanomes. Et pourtant son importance est loin d'être négligeable.

Cette question présente deux aspects à considérer :

- d'une part le cytodiagnostics dans le cadre des mélanomes des muqueuses, c'est-à-dire par l'intermédiaire des frottis buccaux et vaginaux. A cet égard ce sont ces derniers qui ont les résultats les plus nombreux à leur actif : sur une cinquantaine de cas de mélanomes primitifs du vagin rapportés à ce jour, une dizaine ont été découverts sur frottis vaginaux. Ainsi EHRHART et coll. publient 2 cas faisant nettement partie de la classe V de Papanicolaou, avec des cellules très visibles, des noyaux ronds possédant des nucléoles hypertrophiques et un réseau de chromatine, ayant tous deux permis de conclure qu'il s'agissait de cellules tumorales indifférenciées de la classe V. Dans le second cas l'examen histologique aboutissait au diagnostic de mélanome malin achromique primitif du vagin. Il convient immédiatement de dire que ces exemples demeurent exceptionnels. Dans les éventualités les plus faciles les frottis appartiennent à la classe IV et V de Papanicolaou, le diagnostic de tumeur

maligne peut être porté et c'est l'histologie qui par la suite en précisera la nature pigmentaire, à moins que l'aspect clinique ne l'ait dès l'abord rendue évidente. Mais souvent on aura à faire à une classe III où les critères de malignité tels que les énumèrent MARSAN et coll. (14) (noyau de taille augmentée, encoché, avec hyperchromasie et chromatine en nottes, anomalies de forme et vacuolisation du cytoplasme, augmentation surtout du rapport nucléo-cytoplasmique) où tous ces critères seront loin d'être réunis sans exception.

Quant aux frottis buccaux ils sont insuffisamment pratiqués pour que des résultats appréciables aient pu encore être notés, bien que le nombre de mélanomes de la bouche dépasse actuellement la centaine ;

- en second lieu il faut considérer le cytodagnostic des mélanomes malins cutanés. Comme l'écrivent CASTELAIN et coll (3) il s'agit de reconnaître la tumeur le plus rapidement possible afin que le chirurgien puisse poser l'indication d'une opération monobloc inutile dans d'autres cancers. Pour cela les auteurs insistent sur l'adjonction de la cytologie à l'histologie extemporané. Dans leurs résultats ils opposent

- les cellules des mélanomes bénins, ovales, fusiformes ou arrondies, isolées ou groupées en petits amas, dont les noyaux diffèrent peu de volume et sont réguliers de contour avec un nucléole visible, peu chromophile au bleu de UNNA, plus clair que le reste du cytoplasme au May-Grumwald-Giemsa ;

- les cellules des mélanomes malins qui étaient évidentes dans 43 sur 45 observations (confirmées à la fois par l'examen extemporané et l'inclusion à la paraffine) par la densité cellulaire, l'anisocytose et l'anisonucléose, le noyau excentrique et souvent bourgeonnant, l'augmentation du rapport nucléo-cytoplasmique. Quant aux 2 cas restants où le cytologiste avait conclu à la malignité et l'examen extemporané à la bénignité, l'un fut considéré comme suspect à l'histologie, l'autre était bénin.

De tels résultats sont évidemment remarquables. Mais seuls des cytologistes très expérimentés peuvent s'en prévaloir. La difficulté de ces examens cytologiques l'habitude qu'il faut avoir pour les interpréter, ne leur a point permis encore malheureusement de rentrer dans la pratique courante.

Au total, différents des mélanocytes normaux par leur position dans la peau, leur pouvoir prolifératif, leur forme souvent arrondie, les mélanocytes tumoraux bénins présentent en outre une certaine tendance au polymorphisme, une taille plus grande, une synthèse pigmentaire parfois moins abondante. Les mélanocytes cancéreux sont eux beaucoup plus polymorphes encore, plus volumineux, souvent anaplasiques, fréquemment pourvus de mélanine. Leur noyau est très modifié en général, de forme très irrégulière, avec un ou plusieurs nucléoles hypertrophiques. La chromatine prend une disposition particulière, les mitoses sont parfois anormales. Certaines de ces caractéristiques sont retrouvées en culture de tissu mais surtout dans l'ensemble elles correspondent à des cas typiques. En certaines occasions la différence entre mélanocyte tumoral bénin et mélanocyte cancéreux peut être beaucoup plus difficile à établir, difficulté que nous retrouvons dans les méthodes de cytodagnostic. C'est pour cette raison que ces dernières ne concernent pas encore la pratique courante.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ACKERMAN L.V.
 Malignant melanoma of the skin.
 Clinical and pathologic analysis
 of 75 cases.
 Am. J. Clin. Path.
 1948, 18,8 602-624.

- 2 - BIMES C.
 Histopathologie des naevo-carcinomes
 cutané-muqueux.
 B.A.F.E.C. 1953, n°4 481-528

- 3 - CASTELAIN G., CASTELAIN C., AUPERIN R.
 Cytodiagnostic extemporane et cyto-
 pronostic des tumeurs pigmentées de
 la peau.
 P.M. 1960,68, 1210-1212.

- 4 - DUPERRAT B.
 Etude anatomo clinique des naevi
 mélaniques cutanés chez l'adulte
 dans les tumeurs noires de la peau
 L'expansion éditeur PARIS 1962 7-22

- 5 - DUPONT A.
 Remarques sur quelques images histo-
 logiques observées dans des mélanomes
 malins.
 Bull. Soc. fr. dermat. et Syph
 1935,42, 1293-1306.

- 6 - EHRLMANN R.L., YOUNGE P.A. and LERCH V.L.
 The exfoliative cytology and histo-
 genesis of an early primary malignant
 melanoma of the vagina.
 Acta Cytologica 1962 Vol. 6 n°3 245-254

- 7 - FORTNER J.G. and ALLEN A.C.
 Comparative oncology of melanomas in
 Hamster and Man
 in Pigment Cell Biology
 Academic Press NEW-YORK 1959, 85-99

- 8 - FUNAN HU
Cytological studies of human pigment cells in tissue culture
in Pigment Cell Biology 147-159
- 9 - GREENBERG S., KOPAC M.J. and GORDON M.
Cytology and cyto chemistry of melanoma cells. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1956, 67, 55-122.
- 10 - HSU T.C. and LOU T.Y.
Nuclear extrusion in cells of Cloudman melanoma in vitro
in Pigment Cell Biology 315-327
- 11 - LEVER W.F.
Histopathology of the skin
Philadelphia. J.B. Lippincot Company
1961
- 12 - LUND H.Z. and CHESNER C.
Dendritics melanoblaste in metastatic squamous cell carcinoma
in Pigment Cell Growth
Academic Press N.Y. 1953, 101-107
- 13 - LUND H.Z. and KRAUS J.M.
Melanotic tumors of the skin
in Atlas of Tumor Pathology published by Armed Forces Institute of Pathology
1962.
- 14 - MARSAN C., LECOQ M. et SICARD A.
La signification des frottis cytologiques de la classe III
P.M. 1960 25 décembre 2291-2294
- 15 - MASSON P.
Mélanoblastes et cellules de LANGERHANS
Bull. Soc. fr. Derm. et Syph.
1935, 42, 1112-1118

- 16 - MASSON P.
Tumeurs humaines
Maloine PARIS 1956
- 17 - MENCACCI P.
Considérations sur un mélanome malin
du palais
Boll. Mal. Orecch.
1956, 74, 3, 285-294.
- 18 - MIESCHER G.
IXè Congrès de dermatologie de langue
française.
LAUSANNE Juin 1956.
- 19 - OBERLING Ch. and BERNHARD W.
The morphology of the cancer cells
The Cell Vol. 5 405-495
Edited by Jean Brachet
Academic Press NEW-YORK 1961

MORPHOLOGIE DU MELANOCYTE
PATHOLOGIQUE
AU MICROSCOPE ELECTRONIQUE

Le terme de mélanocyte pathologique peut être appliqué à la fois aux cellules constituant le mélanome bénin et à celles qui forment les cellules pigmentaires malignes. Or la question du mélanocyte tumoral bénin n'a encore été que très peu étudiée au microscope électronique. Nous nous contenterons donc ici d'opposer à la cellule normale que nous avons décrite, l'étude du mélanocyte tumoral malin dans ses caractéristiques les plus marquées.

Le matériel employé par les divers auteurs est emprunté tant à la pathologie humaine qu'expérimentale. Dans ce cas il s'agit souvent de mélanomes transplantés sur le hamster, de tumeurs de la souris, mais le poisson est également utilisé (hybrides provenant de *Xiphophorus maculatus* X *Xiphophorus helleri*). Ou bien, chez l'homme, on utilise le matériel fourni par les biopsies chirurgicales.

La membrane plasmique du mélanocyte tumoral malin ne présente pas une structure spéciale par rapport à celle de la cellule normale. Il s'y trouve des microvillosités mais qui ne sont pas spécifiques de la cellule cancéreuse. Comme dans le mélanocyte normal, on remarque l'absence de tonofibrilles (qui sont en réalité des filaments de kératine) alors que les cellules malpighiennes voisines de la tumeur en sont pourvues. Le mélanocyte tumoral malin est enfin muni de processus dendritiques se présentant comme des prolongements peu importants de la cellule.

D'une façon générale, l'ergastoplasme (cavités munies sur la face externe de leurs parois de particules ribonucléiques ou ribosomes) est peu abondant dans les mélanocytes. Lui non plus ne présente pas de modifications caractéristiques des cellules cancéreuses.

En ce qui concerne la mélanogénèse, les images sont très variables selon l'espèce considérée et selon la région de l'organisme où se trouvent les mélanocytes. Cependant toujours on retrouve une matrice protéique fibrillaire qui sert de support dans la formation du pigment. L'origine de cette matrice protéique ne peut être précisée. Cependant il est possible de dire que la synthèse des protéines enzymatiques se fait au niveau des ribosomes. L'ergastoplasme semble avoir un rôle élaborateur, le Golgi un rôle de concentration et de maturation. Quant aux mitochondries elles n'interviennent pas directement dans ce processus. D'autre part, il n'apparaît pas que la mélanogénèse soit fondamentalement différente dans un mélanocyte tumoral, ni que le pigment fabriqué soit vraiment dissemblable.

Enfin, il est banal d'écrire que dans une cellule cancéreuse, le noyau a une forme irrégulière et une taille augmentée et le mélanocyte tumoral malin ne fait pas exception à la règle. Bien des auteurs ont tenté, souvent en vain d'ailleurs d'énoncer des lois rendant compte en particulier de ce dernier point. HEIBERG entre autres insistait sur le nombre des chromosomes représentant, selon lui, toujours un multiple du nombre de départ. A sa suite, plusieurs travaux ont établi un rapport entre le volume du noyau et le nombre et le volume des chromosomes. Mais dans l'ensemble, comme l'ont montré les recherches les plus récentes, ces tentatives sont restées assez décevantes. Bien plus, il existe de nombreuses exceptions à cette règle de l'hypertrophie nucléaire dans les cellules cancéreuses. Le noyau du mélanocyte tumoral malin reste parfois peu volumineux. D'autre part, le contour nucléaire est très découpé, mais c'est également le cas dans le mélanocyte normal. C'est dire qu'au total, les modifications nucléaires, comme celles du cytoplasme ne sont pas spécifiques d'une transformation néoplasique.

BIOCHIMIE ET PHYSIOLOGIE DU MELANOCYTE PATHOLOGIQUE

Il nous a été possible d'étudier le mélanocyte normal pour ainsi dire isolément, séparé presque de son contexte tissulaire. Cette facilité ne nous sera pas toujours accordée avec le mélanocyte pathologique, qui, au contraire de la cellule normale, forme un véritable tissu tumoral. Si nous avons pu encore envisager sa morphologie en microscopie optique et électronique dans des chapitres particuliers, nous serons par contre parfois conduits à associer son étude biochimique et physiologique à la biologie des mélanomes, et cela avant même d'avoir pu aborder la description morphologique de ces derniers.

Nous envisagerons successivement :

A - LA BIOLOGIE DE LA "TUMEUR MELANIQUE" : étude du mélanocyte pathologique en tant que cellule tumorale.

- 1 - Les constituants de la cellule.
- 2 - Les systèmes enzymatiques non mélanogénétiques. Les problèmes de respiration cellulaire et de glycolyse anaérobie. Les applications thérapeutiques.

B - LA BIOLOGIE DU "MELANOME" : étude du mélanocyte pathologique en tant que cellule pigmentaire.

- 1 - Structure des mélanines pathologiques.
- 2 - leur biogénèse. Le problème des mélanomes achromiques.
- 3 - Autres différences histochimiques entre mélanocytes pigmentés et mélanocytes achromiques.
- 4 - Influences s'exerçant sur les mélanocytes tumoraux.
- 5 - Destinées du pigment : mélanodermie
mélanurie

C - LES EPREUVES DE LABORATOIRE DANS LE DIAGNOSTIC DES MELANOMES.

A - BIOLOGIE DE LA "TUMEUR MELANIQUE" : LE MELANOCYTE PATHOLOGIQUE, CELLULE TUMORALE.

Si l'on excepte la synthèse pigmentaire, le mélanocyte pathologique ne diffère que partiellement de l'ensemble des autres cellules tumorales. C'est ce que nous allons tenter de préciser en passant rapidement en revue les principaux constituants de la cellule.

1 - LES CONSTITUANTS DE LA CELLULE.

On dispose de plusieurs méthodes histo-chimiques pour mettre en évidence et étudier les acides nucléiques, qu'il s'agisse du vert de méthyle-pironine (coloration bleu-verte) de la réaction de FEULGEN ou du MAY-GRUNWALD-GIEMSA (chromatine rouge pourpre), ces techniques permettent d'individualiser dans le noyau l'acide désoxyribonucléique (ou A.D.N.) sous forme de grains en chapelets entourant le nucléole ainsi que l'acide ribonucléique (ou A.R.N.). Sur le plan biochimique, deux aspects sont à envisager :

- celui de la structure de l'A.D.N. et à ce propos, les conclusions des auteurs divergent quelque peu. Si l'on considère les cellules tumorales en général, la plupart estiment que l'A.D.N. en est identique à celui des cellules normales. Et sur ce point il semblerait que le mélanocyte tumoral ne fasse pas exception à la règle. Cependant cette hypothèse d'une similitude des acides nucléiques dans les éléments normaux et néoplasiques n'est pas admise par tous. Ainsi, certains auteurs (Eliane LE BRETON et Yvonne MOULE : 15) trouvent moins d'acide guanilique dans l'A.D.N. de tumeurs hépatiques, plus de thymine et moins d'adénine que normalement dans un épithélioma atypique chez le rat.

- par contre, tout le monde est d'accord pour noter une augmentation de la quantité d'A.D.N. dans le noyau. Il y a $4,6 \times 10^{-9}$ mg d'A.D.N. dans le lymphocyte splénique normal chez la souris, chiffre qui s'élève à $6,6 - 7,2 \times 10^{-9}$ mg dans une leucémie (Eliane LE BRETON et Yvonne MOULE : 15). Cette variation est à rapprocher de celle de la phosphatase alcaline. Celle-ci, localisée essentiellement dans le noyau et le nucléole, donc en rapport étroit avec l'A.D.N. et l'A.R.N., est directement concernée par la division cellulaire. C'est dire que toute prolifération s'accompagne d'une activité phosphatasique augmentée. Comme le notent GREENBERG, KOPAC et GORDON (6), cette augmentation, en carcinogénèse expérimentale, se produit dès le début du développement tumoral. Ce n'est d'ailleurs pas le seul problème que pose la synthèse de l'A.D.N. dont l'altération est à la base de l'apparition du cancer.

On sait qu'au contraire de l'A.D.N., strictement limité au noyau, l'A.R.N. peut se trouver, et dans ce dernier quoiqu'en faible quantité, et dans le cytoplasme où l'histochimie permet de le localiser surtout dans la zone juxta nucléaire. Alors que le taux d'A.R.N. semble augmenter dans le noyau du mélanocyte tumoral, il diminue dans le cytoplasme, et les auteurs français insistent sur cette augmentation simultanée d'A.D.N. et d'A.R.N. constatée dans les noyaux du mélanome malin, contrastant avec le mélanome juvénile où seul s'accroît l'A.R.N. De même la structure de ce dernier semble altérée : dans les recherches effectuées il est vrai non sur des mélanomes, mais sur des tumeurs hépatiques, il a été trouvé que la composition en nucléotides de l'A.R.N. était assez homogène dans les cellules tumorales alors qu'elle est essentiellement variable normalement. Pourtant les étapes intermédiaires de la synthèse de l'A.R.N. dans les tumeurs sont les mêmes que dans les tissus normaux.

Les autres constituants de la cellule ont une signification moins importante. Le P.A.S. (périodic acid SCHIFF) permet de révéler la présence de poly saccharides dans le cytoplasme tandis que les lipides décelés ordinairement grâce au bleu de Nil, présentent par rapport aux cellules normales, de nettes variations sur lesquelles d'ailleurs les avis sont partagés. Enfin, des protéines tant cytoplasmiques que nucléaires sont nécessairement synthétisées activement lors de la prolifération cellulaire, synthèse en partie assurée au niveau des ribosomes du cytoplasme, aux dépens souvent des protides du tissu où se développe le mélanome. A l'inverse, le catabolisme de ces protéines est également intense et parfois perturbé.

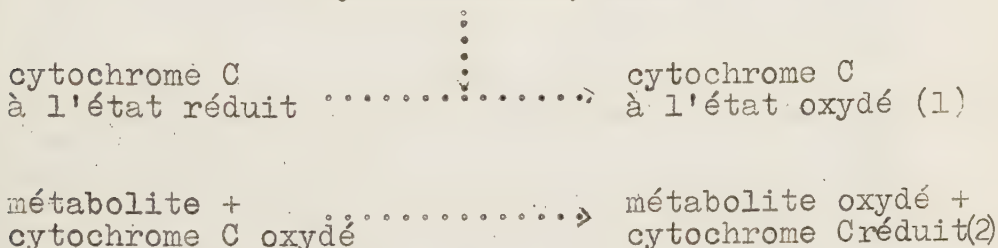
2 - LES SYSTEMES ENZYMATIQUES NON MELANOGENETIQUES :

La respiration cellulaire et d'une façon plus générale l'équipement enzymatique des mélanomes posent un problème d'une grande complexité. Dans l'ensemble pourtant, les tumeurs se montrent plus pauvres en enzymes que les tissus normaux. Cette tendance est d'autant plus accentuée que le cancer est plus indifférencié. En d'autres termes, il est possible d'établir une sorte de parallèle entre, d'une part l'altération de l'équipement enzymatique, et d'autre part l'indifférenciation des cellules tumorales. Dans le cas des mélanomes, cet appauvrissement ne se retrouve d'ailleurs pas toujours. On peut dire qu'un mélanocyte tumoral capable de synthétiser des mélanines présente un équipement enzymatique fort semblable à celui d'un mélanocyte normal. Cela nous amène à énoncer une seconde règle : plus le mélanome est achromique, moins il est riche en enzymes, ce qui est compréhensible si l'on songe que souvent le caractère achromique d'un mélanome est proportionnel au degré d'indifférenciation de ses cellules. En somme, mis à part le problème de la tyrosinase et de la mélanogénèse dans les mélanomes malins que

nous étudierons ultérieurement, le parallèle que nous établissions plus haut est valable pour les mélanomes : en général plus ses cellules sont indifférenciées, plus leur activité enzymatique est basse.

La respiration cellulaire n'est d'ailleurs, pour une part, qu'un reflet de cette dernière. Ainsi que l'exposent GREENSTEIN et coll. (7) les cellules tirent l'énergie nécessaire à leur métabolisme, de l'oxydation de substances telles qu'acides aminés, acides gras, sucres. Cette énergie peut être obtenue uniquement à l'aide de processus anaérobies, comme cela se passe au bas de l'échelle animale (fermentation) ou bien à la fois anaérobies et aérobies (respiration), ce dernier mécanisme qui utilise de l'oxygène moléculaire étant alors le plus important quantitativement. L'oxygène est utilisé non pas directement mais par l'intermédiaire du système cytochrome oxydase - cytochrome C, les réactions se présentant comme suit :

cytochrome oxydase



Or, selon beaucoup d'auteurs, il existe une nette différence entre l'activité de la cytochrome oxydase et la concentration de cytochrome C dans les tissus normaux d'une part, néoplasiques d'autre part, au détriment de ces derniers. GREENSTEIN et coll. (7) ont établi sur ces critères une classification en 4 groupes tissulaires, rangeant dans la 1ère catégorie, le foie, les reins, le cerveau, le cœur, les muscles striés (tous non néoplasiques), dans la seconde

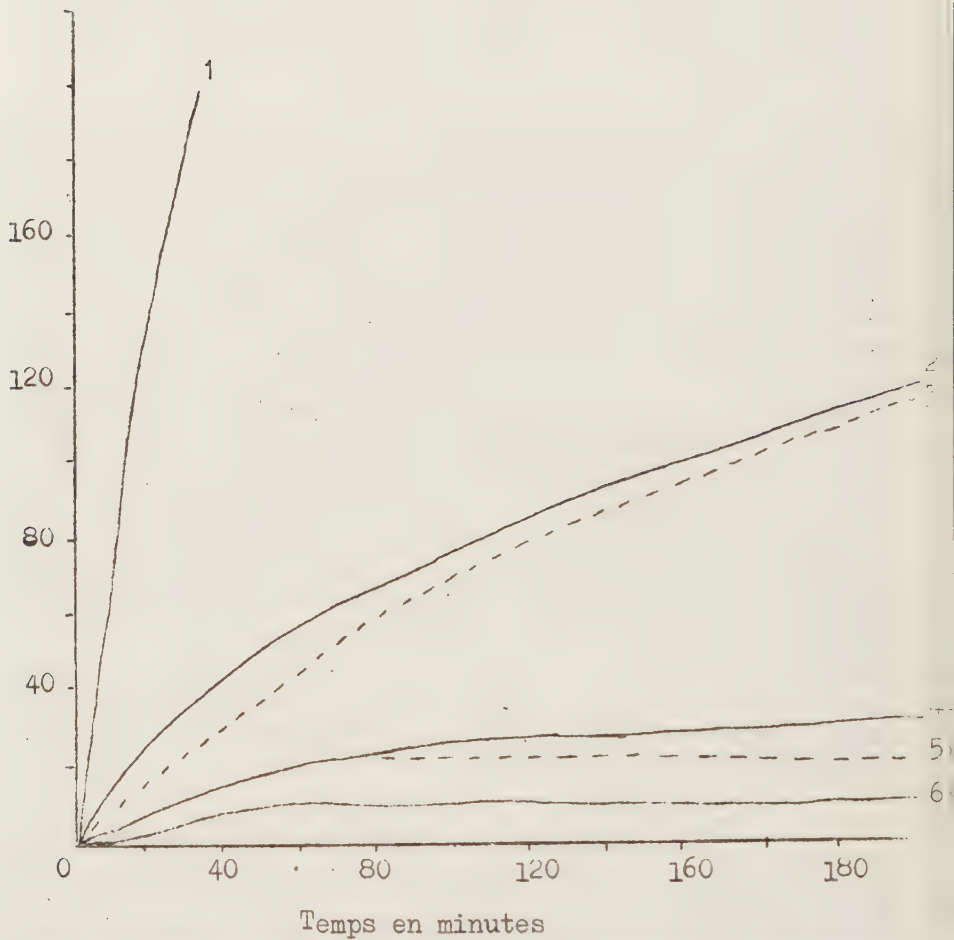
et la troisième, à côté de tissus normaux comme l'utérus, la prostate, les poumons, le tube digestif et certaines glandes endocrines, des tumeurs comme le leiomyome utérin et les adénomes thyroïdiens, dans la quatrième enfin plusieurs épithéliomas et les mélanomes malins. Ces auteurs ont remarqué que de la première à la dernière catégorie, le système des cytochromes devient de moins en moins important et actif, tandis que s'accroît pour les tissus normaux la tendance à donner des tumeurs, pour les tumeurs la malignité et le pouvoir prolifératif. Ces conclusions ne sont d'ailleurs pas admises par tous, d'autres chercheurs ayant au contraire trouvé davantage de cytochrome C dans les cellules tumorales. D'autre part, certains ont voulu établir une relation avec la teneur en cuivre des tissus, celle-ci étant plus réduite lorsque l'activité de la cytochrome oxydase est faible. Cependant, comme le font remarquer GREENSTEIN et coll. (10), les quantités de cuivre dans les tissus néoplasiques varient très peu d'une tumeur à l'autre, de sorte qu'il est difficile d'y accorder une réelle importance.

Ainsi, seul revêt une signification le système des cytochromes qui dans les mélanomes malins est peu actif et en faible quantité semble-t-il. Ces tumeurs cependant, à côté des cytochromes sensibles à l'action du cyanure de potassium qui les inhibe, comportent un mécanisme non enzymatique cette fois puisque capable d'assurer l'oxydation de la para-phénylène diamine (P.P.D.A.) même en présence de cyanure de potassium et même après passage du substrat à la chaleur. On sait que la P.P.D.A., comme l'expose RILEY (18-19) est utilisée comme cofacteur pour la mesure de l'activité de la cytochrome oxydase dans des tissus ou extraits tissulaires, faisant passer celle-ci de la forme inactive à la forme active. Or lorsqu'on étudie la consommation d'oxygène d'un mélanome malin de la souris par exemple

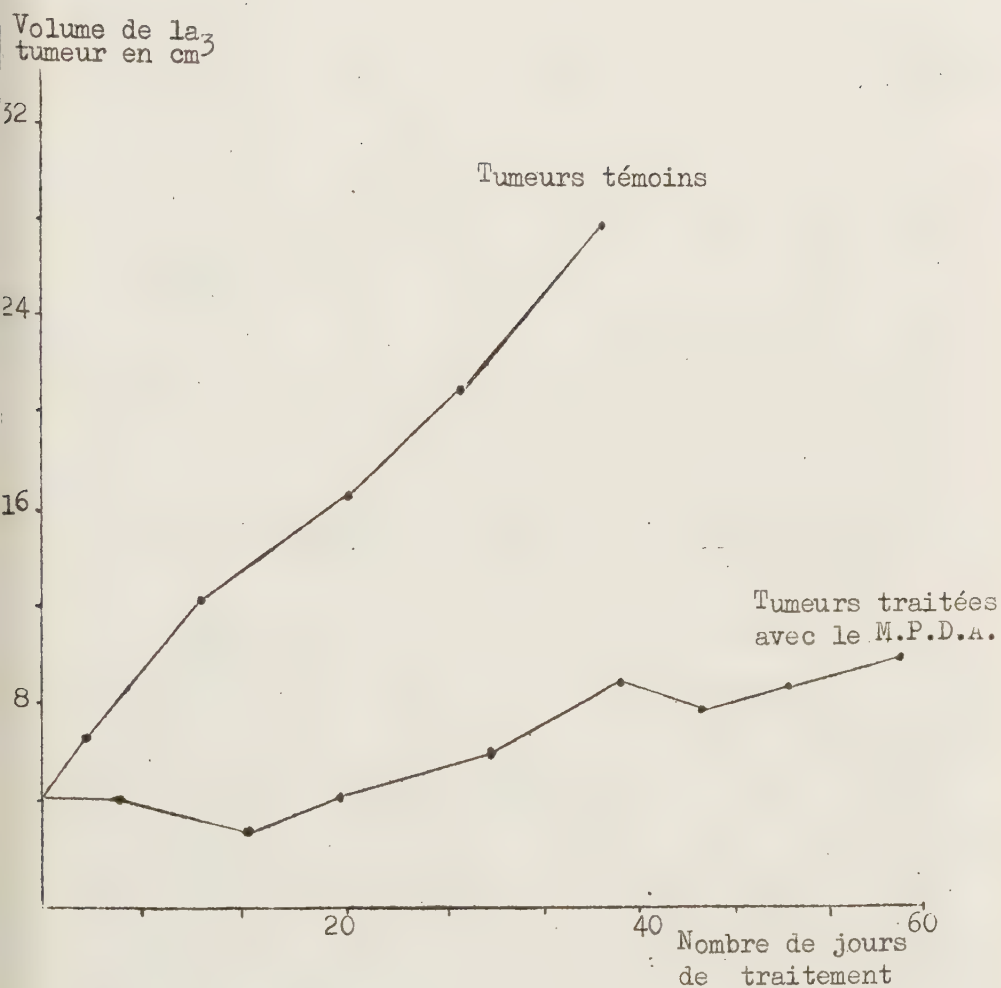
en présence de P.P.D.A., on constate que cette consommation reste inchangée si l'on ajoute du KCN ou après passage du substrat à la chaleur, ce qui n'est pas le cas avec le système cytochrome oxydase - cytochrome C (voir graphique ci-joint).

Cette particularité ne présente pas qu'un intérêt théorique, elle ouvre des perspectives quant à la chimiothérapie des mélanomes, ainsi que le souligne très justement RILEY (18-19). Il faut en effet admettre que la P.P.D.A. a la capacité de se combiner ou bien avec la dopa ou bien avec un de ses dérivés, de toutes façons avec un métabolite des mélanomes. Et cette réaction, très avide d'oxygène, provoque une inhibition de la prolifération tumorale, soit parce qu'il y a compétition entre la P.P.D.A. et le système enzymatique des mélanocytes tumoraux pour l'utilisation de l'oxygène, soit parce que cette réaction aboutit à la formation d'un composé toxique pour la cellule. Quelle que soit d'ailleurs la raison, l'effet est net, indiscutable, comme le prouvent les résultats de RILEY (19) (voir graphique ci-contre), non seulement avec la P.P.D.A. mais également avec ses deux isomères, la M.P.D.A. et surtout l'O.P.D.A. le plus actif des trois.

De plus, en se combinant avec les métabolites de la tumeur la P.P.D.A. perd bien entendu une partie de sa toxicité sur l'organisme, de sorte qu'il est alors possible de l'administrer à des posologies élevées (donc plus efficaces) bien supérieures à la dose léthale normalement. D'une certaine manière, la présence du mélanome joue un rôle protecteur vis-à-vis du produit, comme en témoignent les expériences de RILEY (19) toujours : en administrant des doses léthales de P.P.D.A. à 2 lots de souris, les unes normales, les autres porteuses de mélanomes malins, cet auteur a obtenu des survies bien plus longues chez les secondes. Cet effet protecteur du



- 1 : Extrait de mélanome malin de la souris + cytochrome oxydase + cytochrome C + P.P.D.A.
- 2 : Extrait de mélanome malin de la souris + cytochrome C + P.P.D.A. + K C N
- 3 : Extrait de mélanome malin de la souris inactivé par la chaleur + P.P.D.A. + cytochrome C
- 4 : Extrait de mélanome malin de la souris + cytochrome C sans P.P.D.A.
- 5 : Extrait de mélanome malin de la souris + K C N
- 6 : Extrait de mélanome malin de la souris inactivé par la chaleur + cytochrome C



D'après RILEY (19)

mélanome malin disparaît si on remplace par des méthyls les hydrogènes des fonctions aminées de la P.P.D.A. Il est évident que sur de telles caractéristiques peuvent être basées des méthodes chimiothérapeutiques valables.

Ainsi les perturbations dans la respiration des mélanocytes tumoraux revêtent une grande importance dans la biologie des mélanomes. C'est d'ailleurs là une règle générale de la pathologie tumorale, depuis longtemps établie par de nombreuses publications. Il est démontré qu'une des caractéristiques essentielles des cellules cancéreuses est l'intense augmentation de la glycolyse anaérobie. L'atteinte du système respiratoire est étroitement liée au déclenchement de la carcinogénèse. Cependant on ne connaît pas encore la raison de ce déséquilibre au profit du cycle anaérobie du glucose, ni quels sont les enzymes respiratoires manquant dans l'appareil mitochondrial des cellules tumorales.

B - BIOLOGIE DU "MELANOME" : LE MELANOCYTE PATHOLOGIQUE, CELLULE PIGMENTAIRE.

1. - STRUCTURE DES MELANINES PATHOLOGIQUES :

Comme nous l'avons dit au cours des chapitres antérieurs, la plupart des recherches effectuées à ce jour ne laissent apparaître aucune différence sensible entre la structure des mélanines normales et celle des mélanines élaborées par les cellules pigmentaires tumorales. D'ailleurs, la majorité des travaux consacrés à ce sujet ont utilisé du matériel tumoral, chez la souris et certains poissons en particulier. C'est dire que nous allons retrouver ici le même pigment que nous avons eu l'occasion de décrire précédemment et qui résulte de l'union des produits d'oxydation de la tyrosine et de la dopa avec des

protéines (mélanoprotéines). Ainsi, l'apparition de l'état tumoral ne se traduit point par un changement de nature de la mélanogénèse, mais seulement par une variation de son intensité : la fabrication de pigment peut s'accroître, ou au contraire dans certains cas s'arrêter, comme nous le verrons plus loin, ou bien rester la même. Mais de toutes façons les substances synthétisées demeurent identiques, comme la seule morphologie suffirait d'ailleurs à le démontrer : au microscope électronique l'aspect des grains de mélanine est semblable dans les mélanocytes normaux et pathologiques.

2 - LEUR BIOGENESE. LE PROBLEME DES MELANOMES ACHROMIQUES.

Nous retrouvons cette même identité entre mélanocyte normal et tumoral en ce qui concerne le système enzymatique intervenant dans la mélanogénèse. La tyrosinase, qui n'agit que sur les premières étapes de l'oxydation de la tyrosine et de la dopa, obéit aux mêmes lois que nous avons précédemment détaillées quant au pH, à la température, au rH. Et même la possibilité de la présence de tyrosinase a été prouvée par plusieurs auteurs non seulement dans les mélanocytes tumoraux pigmentés mais également dans les mélanocytes dépourvus de mélanine (GREENBERG et coll. : 6). De plus dans ces derniers l'existence de grains, incolores certes, est parfaitement évidente. Ces formations sont tout à fait semblables aux prégranules que l'on trouve dans les mélanocytes normaux. Ainsi nous pouvons compléter ce que nous disions plus haut : non seulement il n'y a pas de changement dans la nature même de la mélanogénèse, mais l'absence de pigment dans les mélanomes achromiques peut parfois n'être qu'apparente. N'oublions pas que le pigment résulte d'une réaction d'oxydation réversible que la présence d'un agent réducteur peut arrêter ou faire revenir au stade d'un dérivé incolore (GREENBERG et coll. : 6)

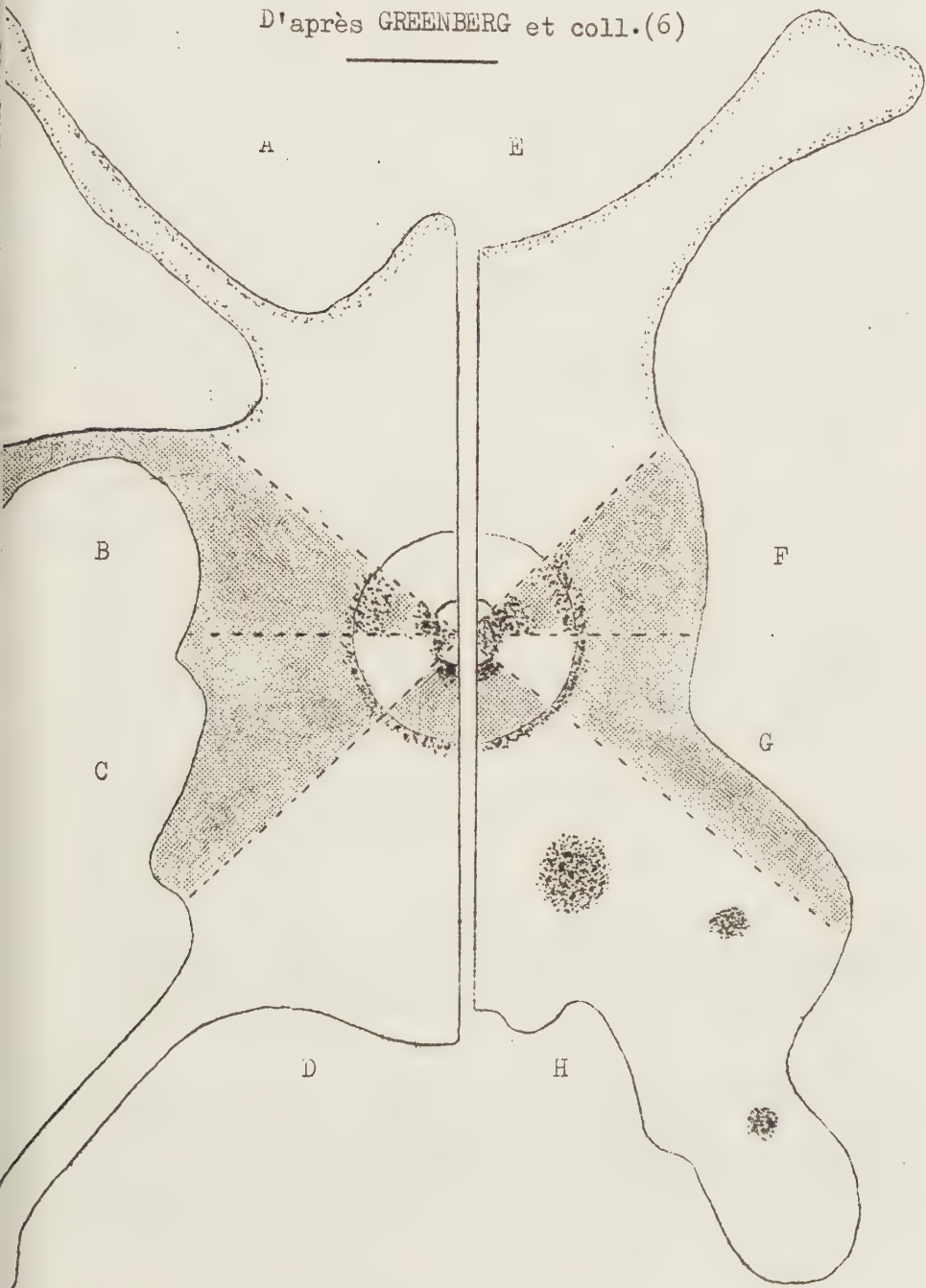
- En somme : a) lorsqu'il y a fabrication de mélanine par le mélanocyte tumoral, elle semblerait identique à celle produite par l'élément normal ;
- b) lorsqu'il n'y a pas fabrication de mélanine, ce peut être dû bien sûr au caractère indifférencié, à la pauvreté enzymatique du mélanocyte tumoral (nous écrivions plus haut que souvent le caractère achromique d'un mélanome est proportionnel au degré d'indifférenciation de ses cellules) mais aussi parfois au fait que la mélanogénèse, sous une quelconque influence, ne peut être menée par la cellule jusqu'à son terme. On perçoit ici, l'importance des différents facteurs pouvant agir sur le mélanocyte tumoral, du milieu dans lequel il prolifère.

3 - AUTRES DIFFERENCES HISTOCHIMIQUES ENTRE MELANOCYTES PIGMENTES ET MELANOCYTES ACHROMIQUES.

Ainsi, à plusieurs reprises, nous avons été amenés à contredire le titre même de ce paragraphe qui qualifie le mélanocyte de cellule pigmentaire. L'existence de mélanocytes tumoraux achromiques n'est d'ailleurs pas seulement un fait expérimental, elle est de constatation courante en pathologie. Et il nous semble logique maintenant d'aller au delà de cette absence réelle ou non de mélanine qui constitue leur principale caractéristique, pour étudier rapidement les autres différences qui les séparent des mélanocytes tumoraux pigmentés. Or, il est rapidement évident qu'à l'opposé de la morphologie où l'on note des contrastes assez accusés entre les deux catégories de cellules, la cyto chimie ne révèle que des nuances parfois infimes. (voir graphique)

CYTOCHIMIE DES MELANOCYTES TUMORAUX PIGMENTES (A B C D)
 ET NON PIGMENTES (E F G H),
 l'intensité des réactions étant traduite par la densité
 des pointillés.

D'après GREENBERG et coll.(6)



A et E : localisation du glycogène (P.A.S)

B et F : localisation de l'activité de la phosphatase alcaline

C et G : localisation des substances pyroninophiles

D et H : localisation des substances colorées par le vert de méthyle
 ou la réaction de Feulgen.

- Les réactions caractéristiques des acides nucléiques (FEULGEN, vert de méthyle-pyronine) sont presque semblables dans les deux cas. Tout au plus, peut-on noter que l'extraction de l'A.D.N. à l'aide de l'acide trichloracétique est beaucoup plus rapide à partir des mélanomes achromiques (GREENBERG et coll. :6), traduisant un état de polymérisation moins grand, apanage des cellules à forte malignité. Ceci nous permet de corriger quelque peu notre affirmation antérieure selon laquelle la structure de l'A.D.N. dans les mélanocytes tumoraux est fort proche de la normale. Cela n'est pas vrai pour les cellules achromiques. De même dans ces dernières, l'augmentation de la quantité d'A.D.N. semble plus forte.

- Quant à la phosphatase alcaline, il est difficile d'établir des comparaisons histochimiques puisque dans les mélanocytes pigmentés sa présence risque d'être confondue avec les grains de mélanine. Cependant il semble que son activité soit plus grande dans les cellules achromiques, s'accordant en cela avec la règle que nous énoncions précédemment liant cette activité à l'intensité de la tendance prolifératrice.

- Les réactions caractéristiques des lipides sont semblables dans les deux catégories de cellules.

- Pour les protéines, il semble que si leur synthèse est souvent plus active dans les mélanocytes achromiques, leur structure soit de son côté plus modifiée, leur métabolisme plus perturbé.

- Cependant la différence essentielle concerne le glycogène. Bien que certains auteurs assurent sa quantité et sa localisation identique, il semble pour notre part que nous puissions dire avec BLIES (1) "que les cellules néoplasiques

renferment du glycogène lorsqu'une élaboration pigmentaire se manifeste et cela aussi bien dans les cellules polyhédriques, que dans les cellules fusiformes. Ce glycogène se présente à l'état de gouttelettes fines, nombreuses, de taille uniforme, bien détectées par la gomme iodée. Toutefois, étant donné la coexistence d'un pigment mélanique dont la coloration tire sur le brun, les préparations sont plus démonstratives lorsque l'on utilise le carmin de BEST ou la méthode d'HOTCHKISS - MAC MANUS. Quand les enclaves glycogéniques sont particulièrement abondantes, la néoplasie peut prendre, sur les préparations usuelles, l'aspect d'un épithélioma à cellule claires. Par contre, le glycogène n'est plus décelable dans les cellules dépourvues de pigment, dont le cytoplasme devient homogène, vitreux, parfois fortement basophile, avec parfois une zone centrale plus claire pouvant virer à l'éosinophilie et correspondant probablement à l'emplacement d'un centrosome : cet aspect s'observe notamment dans les formes achromiques où les cellules néoplasiques tendent à s'isoler les unes des autres. Ces faits tendent à prouver que la présence de glycogène dans les cellules pigmentées des naevo-carcinomes n'a sans doute pas la signification d'un processus dégénératif : ce glycogène représente peut être un matériel énergétique utilisé dans les phénomènes d'oxydation".

4 - INFLUENCES S'EXERCANT SUR LES MELANOCYTES TUMORAUX.

Ainsi, les différences histochimiques séparant mélanocytes pigmentés et achromiques ne sont-elles que rarement importantes. D'autre part, nous ne pouvons que nous borner à les constater sans qu'elles nous soient d'un grand secours pour expliquer le caractère achromique de certains mélanomes. Dans ce sens, il nous sera plus utile, délaissant l'étude des constituants

cellulaires eux-mêmes, de nous tourner vers les facteurs extérieurs à la cellule. Nous évoquions tout-à-l'heure l'influence du milieu sur le mélanocyte tumoral et à cet égard les résultats de HOCHSTEIN (12) d'une part, WOODS et HUNTER (20) d'autre part, sont particulièrement intéressants. Il ressort en effet de ces travaux :

- que l'insuline a une action stimulante sur la glycolyse anaérobie des mélanomes, favorisant la phosphorylation du glucose en -6 phosphate. Cette influence ne s'exerce pas au delà : elle disparaît quand on remplace dans le substrat de l'expérience, le glucose par le glucose -6 phosphate. D'autre part, elle est d'autant moins nette que la tumeur est plus achromique ;
- qu'au contraire la testostérone, et d'une façon plus générale tous les stéroïdes, ont une action inhibitrice sur cette glycolyse. Il y aurait un antagonisme entre d'une part l'insuline et d'autre part les hormones cortico surrénaliennes et de l'antehypophyse. S'ajoutent à ce système anti-insuline toutes les substances analogues au glucose et capables par conséquent d'interférer dans son métabolisme : 2-désoxy-D-glucose, D-fructose, D-galactose.

Ces faits expérimentaux ne sont pas toujours faciles à accorder avec ce que nous enseigne la pathologie humaine. Ainsi on a cité le cas d'un mélanome malin de l'oreille chez un enfant de 7 ans, provoqué par un traitement à la testostérone. Par ailleurs on connaît bien l'influence défavorable de la grossesse sur l'évolution des mélanomes. Plusieurs cas ont été rapportés où la récurrence d'un mélanome malin coïncidait avec une grossesse. GUERRIER et ORIOL (10) citent l'observation d'une jeune femme qui a présenté une évolution rapide d'un mélanome primitif du poulmon en cours de grossesse. PACK (17) de son côté, estime que les mélanomes sont trois fois plus fréquents chez la femme enceinte. Cependant à l'inverse, d'autres auteurs ont pu montrer que chez le hamster ni la grossesse ni la lactation ne stimulaient les mélanomes. Enfin on sait

que la femme résiste beaucoup mieux que l'homme au développement de ces tumeurs, les survies pouvant être chez elles deux fois plus longues.

D'autre part, nous avons étudié dans un chapitre antérieur, l'influence de l'interméline ou I.S.H., hormone du lobe intermédiaire de l'hypophyse sur le métabolisme des melanocytes. Or on a observé de nombreux cas où la surrénalectomie pour CUSHING a été suivie de l'apparition d'un mélanome malin. Ce qui s'expliquerait par une stimulation de la sécrétion hypophysaire de M.S.H. et d'A.C.T.H. C'est de ces faits qu'a été déduite dans le traitement des tumeurs pigmentaires malignes, l'utilisation des freinateurs hypophysaires (FRENANTOL ou ISOTYL SC₁₂).

Au total, si l'on en revient au métabolisme du mélanome et du pigment proprement dits, trois éventualités peuvent se présenter :

- ou bien la mélanogénèse cesse dans tout ou partie de la tumeur, pour des raisons que nous avons exposées plus haut. Il faut aussi tenir compte du fait qu'en raison de la rapidité de certaines proliférations, le matériel nécessaire à la fabrication pigmentaire, tyrosine, dopa et tyrosinase, peut se trouver diminué, non en valeur absolue mais en valeur relative, ou encore que dans certaines conditions l'apport aux cellules de ce matériel sera rendu difficile, voir impossible (mauvaise vascularisation en particulier). On se trouve alors en présence de mélanomes totalement ou partiellement achromiques chez lesquels les épreuves de mise en évidence de la mélanine sont évidemment négatives ;
- ou bien l'anabolisme du pigment s'accroît, soit que chaque melanocyte en fabrique davantage (c'est le cas pour beaucoup de mélanomes malins), soit que le nombre des cellules élaboratrices augmente lorsqu'apparaît et se développe la tumeur, soit les deux causes intriquées ;

- ou bien enfin il s'agit d'un catabolisme pigmentaire exagéré, libérant de grandes quantités de mélanines ou de dérivés proches.

5 - DESTINEES DU PIGMENT : MELANODERMIE ET MELANURIE.

Dans les deux derniers cas, le résultat est le même : l'élimination du pigment par l'organisme s'accroît notablement par 3 voies essentielles. Les mélanines peuvent aller :

- dans les ganglions tributaires de la zone tumorale que l'on retrouvera parfois véritablement tatoués. Ce phénomène s'observe d'ailleurs également au cours de certaines irradiations de cancers du col utérin, les pigments en cause venant cette fois de mélanocytes normaux détruits par le traitement;

- dans la peau : indépendamment d'ailleurs de la quantité de pigment que celle-ci augmente, diminue ou reste identique, il peut se produire une fixation exagérée de mélanine sur la peau, une surcharge pigmentaire cutanée, que nous appellerons mélanodermie et qu'il faut bien distinguer des mélanomes qui sont des proliférations de mélanocytes. Il convient également d'en différencier les mélanoses : cet ancien terme désigne un phénomène connu depuis la plus haute antiquité et qui est le noircissement paradoxal, au contact de l'air des urines de certaines juments de couleur blanche. C'est par abus de langage que les auteurs ont désigné sous ce nom des lésions telles que la mélanose de RIEHL ou la mélanose précancéreuse de DUBREUILH. Il n'est certes pas question de revenir sur des termes que l'usage a par trop enracinés. Tout au moins pouvons-nous classer ces manifestations pathologiques dans une catégorie bien précise, celle, répétons-le, des mélanodermies ;

- dans les urines et à côté du terme précédent, nous sommes amenés à en préciser un second, celui des mélanuries. Avec GUERRIER et ORIOL (10), nous distinguerons deux cas :

- "ou bien les urines sont foncées dès leur émission et présentent un sédiment brun ou noir. Dans ce cas le pigment est éliminé en nature, à l'état colloïdal".

- ou bien ce ne sont pas des mélanines que contiennent les urines mais des substances chromogènes à qui il manque, pour être colorées, un certain degré d'oxydation. Celle-ci se fera spontanément mais lentement au contact de l'air, ou bien en laboratoire à l'aide d'oxydants plus énergiques.

- encore faut-il bien distinguer ces manifestations de l'alcaptonurie qui consiste en l'émission dans les urines d'acide homogentisique ou alcaptone, corps capable par oxydation de donner des dérivés noirs, mais représentant lui une étape dans le métabolisme de la tyrosine anormalement bloqué. Ce qui permet de distinguer les deux corps, c'est que l'alcaptone est beaucoup plus réducteur que les mélanines.

C - EPREUVES DE LABORATOIRE.

Cela nous amène à parler des méthodes que le biologiste possède à sa disposition pour déceler les modifications pathologiques dans le métabolisme des mélanocytes et des pigments qu'ils produisent.

- nous ne ferons que citer la dopa réaction étudiée en détail à propos de la biochimie des mélanocytes normaux ainsi que les différentes méthodes histochimiques de mise en évidence des mélanines. Comme nous l'avons dit d'ailleurs, ce procédé repose sur des bases théoriques qui ne sont plus admises aujourd'hui.

- c'est justement de l'actuelle conception de la mélanogénèse qu'est tirée la Tyrosine -réaction de FITZPATRICK (4) : quand on utilise comme substrat in vitro la tyrosine à la place de la dopa, les mélanomes malins humains se chargent de pigment alors que rien n'apparaît dans les mélanomes bénins et dans une peau normale. Comme le notent GUERRIER et ORIOL (10) "la présence d'une tyrosinase active est un signe de malignité des mélanocytes, en dehors des cas de production physiologique et en dehors des activations artificielles (hormones ou irradiations)".

- on peut également utiliser une tyrosine marquée c'est la méthode mise au point par GRUPPER avec FITZPATRICK, LERNER et KUKITA (9) et qui aboutit à "un véritable cytodiagnostics sur lame en employant une solution de D.L. - tyrosine marquée avec le carbone 14 en position β ". Ce corps donne origine à des mélanines radioactives qu'il suffit d'étudier au compteur Geiger ou par des autoradiographies (voir graphique ci-contre).

- GRUPPER (9) a également mis au point une méthode sérologique qui lui a permis de constater "que le sérum des sujets normaux, de race blanche ou noire, est doué d'une activité antityrosinasi- que et que le sérum des sujets atteints de mélanome malin métastatique a une activité antityrosinasi- que au moins double de celle du sérum des sujets normaux". (voir graphique).

- GONNARD (5) décrit ainsi la réaction oxydasique peroxydasique : "la nadi-réaction (coloration oxydative de l'indophénol) est donnée par les mélanoblastes prouvant l'existence d'une activité oxydasique. En outre, une réaction peroxydasique peut être mise en évidence, en présence d'eau oxygénée et de benzidine... Ces deux réactions sont fortement positives avec les cellules présentant une importante activité mélanogène...

MESURE DE L'ACTIVITE TYROSINASIQUE

A L'AIDE DE TYROSINE MARQUEE

(d'après GRUPPER.) (9)

Peau normale de tissu blanc	1	coup/min.
Peau normale de tissu noir	2	"
Naevus jonctionnel.....	2	"
Naevus bleu	19	"
Naevus composé	42	"
Melanome malin	1860	"

ce pour 100 gamma de tissu sec.

Si l'on compare la réaction peroxydasique du sang local à celle du sang du lobe de l'oreille, on constate que la réaction du sang local du naevus pigmentosus est beaucoup plus intense que celle du lobe de l'oreille, tandis que celle du sang local de vitiligo est au contraire moins positive".

Dans les urines, les recherches sont basées soit sur le pouvoir réducteur des mélanines (réaction de Thormählen ou du nitrate d'argent ammoniacal), soit sur le noircissement des chromogènes sous l'action d'oxydants (perchlorure de fer), soit sur la mise en évidence du noyau indole (réaction d'EHRLICH).

- réaction de THORMÄHLEN : elle utilise une solution aqueuse à 40 % de nitroprussiate de sodium préparée extemporanément. On ajoute à 5ml d'urine, IV gouttes de cette solution. Puis on alcalinise le mélange (dix gouttes de soude à 40 %), provoquant une coloration rouge que l'on fait disparaître par l'addition de 1ml d'acide acétique glacial. La présence de mélanine est alors révélée par l'apparition d'une coloration s'étageant du bleu au vert selon la concentration du pigment. Avec l'alcaptone la réaction reste négative.

- réaction au nitrate d'argent ammoniacal : "à 0,5ml d'urine on ajoute 5ml de NO_3Ag à 3 % et goutte à goutte de l'ammoniaque diluée au 1/50 jusqu'à redissolution du précité. Il est important d'opérer à l'abri de la lumière solaire qui provoque la réduction de NO_3Ag . Normalement, l'urine reste incolore ou légèrement brune, tandis que l'urine à mélanogène devient brune, puis noire. S'il y a peu de mélanogène, la réaction est négative.

Avec l'alcaptone, le noircissement est immédiat, ce composé étant très réducteur. C'est donc une question de vitesse de réduction qui permet la différenciation" (GONNARD : 5).

- réaction au perchlorure de fer : elle utilise une solution de perchlorure de fer à 10 % qu'on ajoute à l'urine jusqu'à formation d'un précipité qui est de couleur noirâtre s'il existe des mélanines.

- réaction d'EHRlich : en présence de para diméthyl amino benzaldéhyde le noyau indole donne une coloration rouge. Malheureusement, cette couleur est également obtenue avec l'urobilinogène.

Enfin, il convient de citer :

- la recherche de l'intermédiine dans les urines grâce à des injections à la grenouille, soit entière, soit hypophysectomisée.

- la séparation des mélanogènes par chromatographie sur papier, méthode précieuse pour l'étude de leur structure chimique.

En résumé, le mélanocyte pathologique, avant tout cellule tumorale, en possède les caractéristiques essentielles :

- accroissement de la quantité d'A.D.N. et d'A.R.N. (dans les mélanomes malins seulement, les acides nucléiques n'augmentant pas dans les mélanomes bénins, en particulier le mélanome juvénile).

- modification de l'équipement enzymatique de la cellule qui a tendance à s'appauvrir, en particulier le système cytochrome C - cytochrome oxydase tandis qu'un déséquilibre apparaît dans les processus respiratoires, au profit de la glycolyse anaérobie qui s'accroît nettement.

- mise en évidence d'un système non enzymatique spécifique lui du mélanocyte et ouvrant des perspectives quant à la chimiothérapie des mélanomes.

D'autre part, le mélanocyte pathologique est une cellule pigmentaire synthétisant des mélanines semble-t-il de structure normale, grâce à un système enzymatique également normal. Parfois cependant cette biosynthèse ne se fait plus, soit parce que le système enzymatique est devenu insuffisant, soit parce qu'une quelconque influence empêche la cellule de mener la mélanogénèse jusqu'à son terme. On est alors en présence de mélanocytes achromiques dont la différence essentielle avec les mélanocytes pigmentés semble être l'absence de glykogène.

Aussi bien l'expérimentation que la pathologie humaine montrent l'importance des influences hormonales dans le métabolisme des mélanomes. Parmi elles ressortent la grossesse semblant défavorable dans l'évolution de ces tumeurs, l'intermédiine, les stéroïdes.

De toutes façons, la destinée du pigment peut être :

- l'accumulation dans la peau (mélanodermie) ou dans les ganglions tributaires de la tumeur,
- le passage dans les urines (mélanuries).

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - BINES C.
Histopathologie des naevo carcinomes
cutané-muqueux.
B.A.F.E.C. 1953 n°4 pp. 481 - 528
- 2 - CHANG J.P., SPEECE A.J. and RUSSEL W.O.
Histochemical aspects of enzymes, lipids, polysaccharides and nucleic acids in human melanomas.
in
Pigment Cell Biology édité by Myron GORDON 1959 pp.359-371.
- 3 - DUBUY H.G., WOODS M.W and SHOWACRE J.L.
Glycolytic activities of slices and subcellular fractions of the Cloudman 591 mouse melanoma compared to a transplantable hepatoma and normal liver.
in
Pigment Cell Growth - Academic Press NEW-YORK 1953 pp. 335-353
- 4 - FITZPATRICK T.B.
Human melanogenesis ; the tyrosinase reaction in pigment cell neoplasm with particular reference to the malignant melanoma : preliminary report.
Arch. Dermatol. and Syphilol.
1952 65 pp.379-391
- 5 - GONNARD P.
Biochimie des mélanodermies et des mélanuries.
Rev.franç. études cliniques et biologiques 1956 1 915-925

- 6 - GREENBERG S., KOPAC M.J. and GORDON M..
Cytology and cytochemistry of melanoma cells
Ann. NEW-YORK Acad. Sci. 1956 67
pp.55-122

- 7 - GREENSTEIN J.P. and ALGIRE G.H.
Comparative oxydase activity of melanotic and amelanotic melanomas.
Jour. Natl. Cancer Inst. 1944 5
pp.35-38

- 8 - GREENSTEIN J.P., WERNE J., ESCHENBRENNER A.B.,
LEWTHARDT F.M.
Cytochrome oxydase, cytochrome C and cooper in normal and neoplastic tissues.
Jour. Natl. Cancer Inst. 1944 5 55-76

- 9 - GRUPPER Ch., FITZPATRICK T.B., LERNER B. et
KUKITA A.
La détection de la tyrosinase dans les cellules pigmentaires normales et pathologiques de la peau à l'aide de la tyrosine radioactive. Méthode originale sur lame : ses applications dans le diagnostic du mélanome malin.
Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 1954 61
pp.35-37.

- GRUPPER Ch.
Activité antityrosinasique du serum.
Note préliminaire sur les possibilités du sero-diagnostic du mélanome malin.
Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 1954 61
pp. 145-147

- GRUPPER Ch.
Les acquisitions biochimiques récentes dans le diagnostic différentiel entre naevus et mélanomes.
IX° congrès des Derm. et Syph. de langue française.
LAUSANNE Juin 1956 p.143

- 10 - GUERRIER Y. et ORIOU R.
 Les mélanomes malins primitifs en
 O.R.L.
 Masson Editeur PARIS 1964

- 11 - HESSELBACH M.L.
 Control of melanization of S 91
 tumors by selective transfer, and
 biochemical studies of the tumors
 produced.
 in
 Pigment Cell Growth Academic Press
 NEW-YORK 1953 pp.189-210.

- 12 - HOCHSTEIN P.
 Normal regulation of subcellular
 glycolysis in the S91 mouse melanoma
 in
 Pigment cell biology Edited by Myron
 GORDON 1959 pp.445-455.

- 13 - HUMM and CLARK
 The metabolism of melanomas in
 platyfish swordtail hybrids
 J. Natl. Cancer Inst. 1955 16 pp. 741-
 761

- 14 - HUMM D.G. and HUMM J.H.
 The growth and metabolism of normal
 and abnormal pigment cells in fishes
 in
 Pigment Cell Biology edited by Myron
 GORDON 1959 pp. 197-215

- 15 - LE BRETON E. and MOULE Y.
 Biochemistry and physiology of the
 cancer cell
 in the Cell Vol. V pp. 497-544
 Edited by Jean Brachet and Alfred E.
 Mirsky
 Academic Press NEW-YORK 1961

- 16 - LERNER A.B. and FITZPATRICK T.B.
The control of melanogenesis in human pigment cells.
in Pigment Cell Growth Edited by Myron GORDON 1953
- 17 - PACK G.T.
End results in the treatment of malignant melanoma. A later report.
Surgery 1959 46/2 pp. 447-460
- 18 - RILEY V., HOBBY G. and BURK D.
Oxydizing enzymes of mouse melanomas : their influence enhancement and chromatographic separation
in
Pigment Cell Growth. Academic Press
NEW-YORK 1953 pp. 231-266
- 19 - RILEY V.
The melanoma as a model in a rational chemotherapy study.
in Pigment Cell Biology Edited by Myron GORDON 1959 pp. 389-435.
- 20 - WOODS M.W. and HUNTER J.C.
Metabolic and growth responses of mouse melanomas, Krebs-2-carcinoma and brain relative to stress and insulin : anti-insulin hormones
in Pigment Cell Biology Edited by Myron GORDON 1959 455-489.

TROISIEME PARTIE

ETUDE MORPHOLOGIQUE DES MELANOMES

- Etude des mélanomes bénins cutanés
- Etude des mélanomes malins cutanés
- Etude des mélanomes non cutanés.

ETUDE DES MELANOMES BENINS CUTANES

Introduction : sur les termes de naevus et de mélanomes.

Une fois de plus parmi les difficultés rencontrées se placent les problèmes de terminologie. Une des plus importantes causes de confusion vient de l'usage inconsideré du mot naevus. Stricto sensu, et nous empruntons ici la définition de LITTRE, ce terme désigne une "tache naturelle à la peau". LITTRE toujours parle du "naevus maternel, tache sur la peau des enfants et née avec eux". Le mot naevus ne peut donc recouvrir, comme le voudraient certains, l'ensemble des lésions pigmentaires cutanées, qui ne sont certes pas toutes des taches. Il peut encore moins concerner les mélanomes puisque par ce dernier terme on entend généralement une tumeur.

D'autres auteurs définissent le naevus comme une dysplasie circonscrite, d'origine embryonnaire et intéressant un ou plusieurs éléments de la peau. Cela ne peut concorder avec le mélanome qui n'est pas une dysplasie, mais répétons-le une tumeur, qui n'est pas forcément circonscrite ou d'origine embryonnaire, qui est loin de comporter uniquement des localisations dermatologiques.

Certains veulent enfin réserver le terme de naevus aux tumeurs constituées de cellules spéciales, les cellules naeviques de UNNA (13). Et il y aurait, selon la présence ou non de pigments dans ces cellules, des tumeurs naeviques pigmentaires ou non pigmentaires. Malheureusement, les cellules naeviques, dont la nature exacte reste mal précisée, sont absentes dans un grand nombre de proliférations communément appelées naevi. D'où une nouvelle classification : d'une part les naevi naevo-cellulaires avec cellules de UNNA et d'autre part les naevi hyper ou hypoplasiques sans cellules de UNNA. On touche là à

l'absurde puisque ceux-là même qui proposent une telle classification avaient défini les naevi comme des tumeurs à cellules de UNNA.

Pour notre part, nous étudions ici les tumeurs produites par la prolifération des mélanocytes. Nous désignons donc ces tumeurs sous le terme général de mélanomes. Ces derniers comportent bien entendu plusieurs formes cliniques et histologiques auxquelles nous ne pouvons mieux faire que d'attribuer les noms consacrés par l'usage (c'est ainsi que dans le paragraphe consacré à l'étude clinique et macroscopique des mélanomes bénins, nous aurons à parler des lentigos et des verrues molles). Quant au terme de naevus, qui décidément nous semble mal s'adapter à la désignation des mélanomes, nous nous contenterons à l'occasion de le citer parmi les synonymes sans jamais nous permettre de le prendre à notre compte.

PLAN DU CHAPITRE

ETUDE CLINIQUE ET MACROSCOPIQUE DES MELANOMES BENINS CUTANES.

- a) Etude statistique d'ensemble.
- b) Le lentigo
- c) La verrue molle
- d) Autres aspects macroscopiques des mélanomes bénins
- e) Diagnostic différentiel macroscopique des mélanomes bénins
 - Les lentigos
 - Les verrues molles

ETUDE MICROSCOPIQUE DES MELANOMES BENINS CUTANES.

- a) Les différentes catégories cytologiques
- b) Les différentes catégories histologiques
 - Le mélanome de jonction
 - Le mélanome intraépidermique
 - Le mélanome intradermique
 - Le mélanome composé
- c) Rapports entre les aspects macroscopiques et microscopiques
- d) Les lésions associées
- e) Diagnostic microscopique différentiel des mélanomes bénins

EVOLUTION DES MELANOMES BENINS.

Le problème de la dégénérescence des mélanomes bénins.

- a) Mélanomes bénins susceptibles de dégénérer
- b) Causes de dégénérescence maligne
- c) Signes de dégénérescence
 - macroscopiques
 - histologiques

ETUDE CLINIQUE ET MACROSCOPIQUE DES MELANOMES BENINS CUTANES.

a) ETUDE STATISTIQUE D'ENSEMBLE.

Fréquence générale : comme nous l'avons dit, les 61 mélanomes bénins de notre matériel constituent 4,14 % de toutes les tumeurs bénignes arrivées pendant le même temps dans nos laboratoires et 25,35 % des tumeurs bénignes cutanées. Répétons d'ailleurs à ce propos que ces chiffres n'ont qu'une valeur relative, tous les mélanomes bénins ne nous étant pas transmis pour des raisons déjà exposées.

Répartition selon le sexe et l'âge.
Parmi les 61 mélanomes bénins, 22 sont apparus chez des hommes, 39 chez les femmes, soit près de 64 %. La même prédominance de l'atteinte féminine se remarque pour les mélanomes bénins et les mélanomes malins. D'autre part, le mélanome bénin est l'apanage du sujet jeune quel que soit son sexe puisque 85 % environ des cas apparaissent avant 50 ans chez les hommes, comme chez les femmes.

Localisation : C'est sur la tête et le cou que siègent surtout les mélanomes bénins de notre matériel (40 % des cas environ) puis sur le tronc (30 % des cas environ). Viennent ensuite les membres, ce qui est assez surprenant d'ailleurs.

b) LE LENTIGO.

Fréquence : elle est assez faible dans notre matériel puisque leur proportion est seulement de 14 % environ. Pourtant cette forme de mélanome est extrêmement répandue : il n'est pratiquement pas un individu qui en soit totalement dépourvu. Mais ne nous arrivent que ceux dont une modification pathologique quelconque a motivé l'exérèse.

Description : comme son nom l'indique, le lentigo ou grain de beauté a la forme, la taille, et souvent un peu la couleur d'une lentille, allant du marron clair au brun noir. Les lentigos sont le plus souvent multiples, disséminés sur tout le corps sans ordre particulier semble-t-il, bien que certains auteurs aient prétendu qu'ils suivaient avec prédilection le trajet des filets nerveux.

Ils sont soit plans, soit légèrement saillants, et seulement alors en leur centre, les bords n'étant pas en surplomb. Ces derniers sont toujours nets et réguliers, aucune zone de transition entre le lentigo et la peau normale n'est perceptible, sauf dans un cas très particulier : celui de la maladie de SUTTON (10) qui est un lentigo entouré d'un halo achromique.

La surface du lentigo enfin est le plus souvent lisse, douce et veloutée au toucher, rarement rugueuse. Il peut coïncider avec l'émergence d'un poil.

L'origine de ces petites lésions fait l'objet de controverses. Quelques auteurs admettent leur transmission mendélienne et en effet beaucoup de lentigos sont congénitaux. Pourtant il est incontestable que certains apparaissent après la naissance, vers l'âge de 2-3 ans surtout, et à la période prépubertaire. Une fois constitués, ils peuvent soit demeurer stationnaires, ce qui est le plus souvent le cas, soit connaître une augmentation ou au contraire une régression, spontanée ou déclenchée par une lésion associée, impétigo par exemple.

A ce propos, citons deux syndromes dans lesquels les lentigos accompagnent d'autres lésions :

- La lentiginose péri-orificielle ou syndrome de PEUTZ-TOURAIN-JEGHERS (8, 6 et 11), où les lentigos, siégeant en grand nombre autour de la bouche, des narines et des yeux, s'associent

à une polypose viscérale fréquemment recto-colique - La lentiginose centro faciale de TOURAINE (12), où ils prédominent également sur le visage et où ils accompagnent des malformations et des troubles neuropsychiques.

Notons enfin qu'il existe une lésion appelée lentiginose profuse, constituée par l'apparition, à un âge variable de la vie d'une quantité importante de lentigos dispersés sur une partie seulement du corps, ou sur sa totalité avec des zones prédominantes.

c) LA VERRUE MOLLE.

Fréquence : 86 % de notre matériel est constitué par des verrues molles, alors que normalement elle sont moins répandues que les lentigos. Mais nous avons vu plus haut les raisons de ce décalage.

Description : Les verrues molles (syn. naevi cellulaires naevi tubéreux, naevi cellulaires tubéreux, naevi verruqueux mous etc...) constituent une autre variété clinique de mélanomes. Ces lésions arrondies, sessiles ou quelquefois à base un peu étranglée, sont d'une couleur variable, souvent grisâtre ou noirâtre mais parfois plus pâle ou même pouvant se confondre avec la couleur de l'épiderme voisin. Malgré leur dénomination, leur consistance reste relativement ferme et le qualificatif qu'on leur donne ne vaut que par comparaison avec les autres variétés de verrues, non mélaniques celles-là, qui sont beaucoup plus dures. Leur volume varie entre celui d'une lentille et celui d'un pois. Leur surface peut être lisse mais plus souvent elle est un peu irrégulière. Elles peuvent siéger en n'importe quel endroit du corps mais préférentiellement, nous l'avons vu, sur le visage et le tronc. Elles peuvent ne pas comporter de poils mais elles en sont pourvues dans 20 % des cas environ, et alors le terme consacré par l'usage qui les désigne

est celui de naevus pileaire. Cette distinction ne vaut d'ailleurs que macroscopiquement, nous verrons que la structure histologique reste la même.

d) AUTRES ASPECTS MACROSCOPIQUES DES MELANOMES BENINS.

Ceux-ci, tels que nous venons de les décrire, présentent donc un aspect assez typique : qu'il s'agisse de lentigos ou de verrues molles, ils sont pour la plupart assez peu volumineux (41 % d'entre eux mesurent entre 0,5 et 1 centimètre de diamètre, 62 % sont égaux ou inférieurs à 1 centimètre). Ils sont noirs ou marrons, quelques-uns de couleur chair, aucun ne présente de coloration hétérogène. Qu'ils soient plats ou saillants, leur forme est généralement régulière, ronde ou ovale. 21 % d'entre eux sont pileux.

Cependant, il s'en faut que tous répondent à cette description. C'est parmi les verrues molles que se rencontrent d'ailleurs les plus nombreuses variations par rapport au type précédent.

- Les plus fréquentes modifications sont constituées par l'adjonction, pour ainsi dire, à la prolifération de mélanocytes, d'un élément hyperkératosique et papillomateux. Dès lors la verrue molle devient au contraire dure, sa surface hérissée de rides profondes. Souvent cette croute dure de kératine masque la pigmentation de la tumeur qui, de noire, devient grise. Ses crêtes superficielles ont tendance à s'effriter sans que pourtant apparaissent ulcération et saignement.

- A l'inverse, la consistance peut devenir très molle et la lésion ressembler fort à un molluscum pendulum.

- L'individualisation par DUPERRAT (5) du naevus en dome est justifiée par le pronostic défavorable de cette lésion : elle dégénère en effet beaucoup plus facilement que les autres mélanomes bénins. Selon les termes de MASCARO et PREAUX (7) "il s'agit d'élevures sessiles, bombées en dome, faisant corps avec la peau. La couleur est brune, très foncée ou noir café, parfois avec des reflets bleu ardoisé. Leur taille est variable : entre celle d'une tête d'épingle et celle d'une prune ou davantage. On a l'impression que la base de la tumeur se prolonge sous le derme à la façon d'un iceberg. La consistance en est très ferme et la surface est lisse et brillante. Ces naevi en dome ne sont jamais pileux ... "Les zones de prédilection sont les régions périorificielles et les extrémités".

- L'étendue de la prolifération de mélanocytes peut augmenter et la lésion entre alors dans le cadre des mélanomes en nappe (syn. naevi pigmentaires étalés, naevi en nappe géants etc....) Le plus souvent ils sont munis de poils et leur aspect parfois monstrueux a justifié toutes les comparaisons : naevus en pèlerine, en gilet, en caleçon, en maillot de bain, naevus en bête fauve en peau de panthère.

e) DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL MACROSCOPIQUE DES MÉLANOMES BÉNINS.

Nous distinguerons successivement la différence

- . des lentigos avec
 - les éphélides
 - la tache pigmentaire sénile
 - la tache hépatique
- . des verrues molles avec
 - les autres verrues non pigmentaires de la peau
 - le molluscum pendulum
- . des mélanomes bénins avec les mélanomes malins.

Les lentigos.

Il convient tout d'abord de les distinguer des éphélides ou taches de rousseur. Selon la description de Lucien PERIN ce sont "des taches pigmentaires de coloration jaune pâle ou brunâtres, de forme arrondie, ovalaire ou plus rarement irrégulière, ne dépassant pas en général la surface d'un grain de mil. Isolées ou profuses, elles sont disposées d'une manière symétrique sur les joues, le nez, le front, les mains, les avant-bras, plus rarement les épaules, les bras, les jambes, les fesses et les organes génitaux. Elles s'observent avec une particulière fréquence chez les sujets blonds ou roux. La lumière solaire", ajoute PERIN, "agit indiscutablement dans leur production, d'où leur prédilection pour les parties découvertes".

Et il est vrai, comme l'avait déjà vu cet auteur, qu'il faut bien distinguer entre les lésions dues à une prolifération de mélanocytes, comme c'est le cas pour le lentigo et une tache de rousseur qui n'est que le résultat d'une différence dans le degré d'oxydation de la mélanine. Avec cette réserve toutefois qu'entre ces deux formes tous les intermédiaires existent. Comme le signale DUPERRAT, on note communément dans les éphélides, une augmentation du nombre des mélanocytes. Mais jamais il ne s'agit d'une prolifération tumorale proprement dite.

La même distinction est à faire entre le lentigo toujours et la tache pigmentaire sénile que l'on trouve chez les vieillards, sur le dos des mains. Elles y sont souvent assez nombreuses, de couleur café au lait, de forme irrégulière, rigoureusement planes bien entendu. Là encore il ne s'agit pas d'une tumeur mais d'une tache.

De même la tache hépatique n'est pas une tumeur mais une surcharge pigmentaire cutanée donnant à une zone de la peau une couleur un peu comparable à celle du foie, d'où son nom. Ces

taches sont le plus souvent congénitales, absolument planes, de la taille d'une paume de main.

Les verrues molles.

Nous l'avons vu, leur aspect peut se rapprocher de celui :

- des autres verrues non pigmentaires de la peau lorsque sont présents des éléments d'hyperkératose et de papillomatose épidermiques. Quant ceux-ci se surajoutent à une prolifération bénigne de mélanocytes, ce qui est fréquent, il devient parfois difficile, voire impossible, cliniquement de reconnaître une verrue molle dans cette lésion dure et rugueuse.

- De même les différences entre la verrue molle et le molluscum pendulum peuvent être inexistantes. Comme le dit DUPERRAT (5) : "ne jamais jeter dans le seau un pendulum qu'on vient d'extirper mais l'expédier au laboratoire".

C'est ce dernier en effet qui, en dernier ressort, décide du diagnostic lorsque ce dernier est rendu impossible cliniquement par les éléments décrits ci-dessus. De toutes façons l'erreur n'est pas grave de prendre un mélanome pour une verrue séborrhéique par exemple. Il suffit que l'exérèse ait été suffisamment large pour éviter que le laboratoire ne réponde : "il s'agit d'un mélanome bénin. Mais l'exérèse a été économique, le trait de bistouri ayant passé en dedans de la tumeur".

Qu'on nous pardonne donc de ne pas insister davantage sur les nuances permettant macroscopiquement de faire la différence entre ces lésions. Il est des cas où le diagnostic est réellement impossible. (Voir photographie). La seule attitude raisonnable consiste à pratiquer une exérèse assez large et à envoyer la pièce au laboratoire qui tranchera la question.

Le problème du diagnostic différentiel entre mélanome bénin et mélanome malin est par contre infiniment plus angoissant. C'est qu'en effet les conséquences d'une erreur peuvent être catastrophiques, dans un sens ou dans un autre :

L'erreur en plus, qui consiste à prendre un mélanome bénin pour un mélanome malin conduit le praticien à une intervention parfois très mutilante que la réponse de l'anatomo pathologiste vient ensuite révéler inutile ;

L'erreur en moins, qui consiste à prendre un mélanome malin pour un mélanome bénin a des suites sur lesquelles il n'est pas besoin d'insister.

A la vérité, d'ailleurs, deux questions peuvent se poser :

Le mélanome est-il bénin ou malin ?

S'il s'agit d'un mélanome bénin, ne menace-t-il pas de dégénérer ?

C'est dans le chapitre consacré aux mélanomes malins que nous traiterons du premier de ces deux points avec l'insistance qu'il mérite. La macroscopie des mélanomes malins sera alors faite et nous permettra des comparaisons plus utiles avec les caractéristiques des mélanomes bénins.

Quant au second de ces problèmes, il sera abordé à la fin du présent chapitre, dans le paragraphe consacré à l'évolution des mélanomes bénins.

ETUDE MICROSCOPIQUE DES MELANOMES BENINS CUTANES.

a) LES DIFFERENTES CATEGORIES CYTOLOGIQUES : nous avons longuement décrit le mélanocyte pathologique dans les chapitres consacrés à sa morphologie en microscopie optique et électronique. Rappelons seulement ici que d'une façon générale

Les cellules constituant les mélanomes bénins sont plus volumineuses que les mélanocytes normaux du moins en ce qui concerne les mélanocytes tumoraux bénins intradermiques. Cette augmentation de volume est cependant moins sensible que dans le cas des cellules pigmentaires cancéreuses.

Le cytoplasme est clair, un peu acidophile, moins homogène, plus vacuolé que normalement. Le pigment lorsqu'il est présent (car les cellules des mélanomes bénins peuvent être et sont souvent achromiques) ne diffère pas de celui qu'on trouve dans un mélanocyte normal. Sa localisation préférentielle est périnucléaire mais on en rencontre également à la périphérie de la cellule et dans les espaces intercellulaires où une partie peut être phagocytée par des mélanophores, cellules conjonctives "tatouées" de mélanine.

Le noyau a un aspect très semblable à celui de la cellule normale, contrastant ainsi avec les formes très modifiées du noyau dans le mélanocyte cancéreux. Comme l'écrit LEVER : "le noyau est volumineux, rond ou ovale, pâle et vésiculeux".

Mais c'est surtout sur la forme des cellules qu'ont insisté la majorité des auteurs, distinguant :

- des cellules polyhédriques par pression réciproque ;
- des cellules rondes, d'allure épithélioïde ;
- des cellules fusiformes.

Cependant, il est difficile de rencontrer des mélanomes bénins uniquement constitués de cellules rondes, ou de cellules polyhédriques. Nous avons seulement pu individualiser :

— des mélanomes bénins à cellules rondes prédominantes : ils constituent 34 % des cas.

- des mélanomes bénins à cellules polyhédriques (parmi lesquelles quelques cellules stellaires) prédominantes (près de 23 % des cas).

- des mélanomes bénins à cellules fusiformes ou allongées prédominantes (plus de 11 % des cas).

- enfin dans 31 % des cas il n'a pas été possible de retrouver une prédominance quelconque : il s'agissait de mélanomes bénins à cellules polymorphes.

Ainsi, nous pouvons constater également chez les mélanomes bénins une certaine tendance au polymorphisme quoique beaucoup moins accentuée que dans les mélanomes malins.

b) LES DIFFERENTES CATEGORIES HISTOLOGIQUES.

Le mélanome de jonction : la situation du mélanocyte normal en position basale dans l'épiderme correspond logiquement à l'un des lieux de prolifération du mélanocyte tumoral. C'est le mélanome de jonction (syn. : naevus de jonction).

Il est constitué par des cellules assemblées en groupements qui, comme l'indique très clairement la dénomination, sont à cheval sur la zone de jonction dermo-épidermique. Certains présentent d'ailleurs une disposition spéciale : ils font une saillie très prononcée dans le derme réalisant ainsi une sorte de bourgeonnement épidermique vers le bas dont les aspects rappellent la formation et la chute d'une goutte d'eau. C'est l'Abtropfung de UNNA(13).

Le mélanome intraépidermique : dans d'autres cas ces groupes ne sont plus jonctionnels. Ils sont situés plus superficiellement, semblant inclus dans une cavité ou thèque creusée dans l'épiderme. Chaque thèque est isolée de ses voisines par un épithélium malpighien subnormal où l'on remarque seulement parfois une surcharge pigmentaire importante. Nous

avons vu dans un chapitre antérieur que la formation de ces thèques pouvait dans une certaine mesure être expliquée par la grande cohérence de l'épithélium malpighien. Lorsque se produit la prolifération des mélanocytes échelonnés de place en place le long de la basale, ces derniers forment de petits amas de cellules tumorales qui, ne pouvant se disperser dans cet ensemble trop solide, restent au contraire groupées les unes contre les autres, réalisant les thèques intraépidermiques.

Ces formations une fois constituées, soit montent à la surface de l'épiderme avec les cellules malpighiennes dans lesquelles elles sont enclavées, soit rencontrant une moindre résistance du côté de la basale, font bomber celle-ci réalisant le mélanome de jonction, puis l'Abtropfung, puis quand la membrane a cédé, le mélanome intradermique. Ainsi, puisque la prolifération tumorale, partie de la base de l'épiderme n'a d'autres possibilités que de s'étendre soit vers le haut, soit vers le bas, il est obligatoire que tout mélanome bénin ou malin, comporte à un moment ou à un autre des thèques et des zones de jonction. Tout dépendra quant à l'aspect que nous lui découvrirons, de l'instant de son évolution où il sera en quelque sorte "surpris" par l'examen histologique.

Ajoutons un détail, d'ailleurs évident, c'est que les bulbes pileux, qui comportent normalement des mélanocytes peuvent également être le siège d'une telle prolifération. Celle-ci d'autre part peut inclure occasionnellement des poils sans que ceux-ci en soient obligatoirement le point de départ. De toutes façons, la distinction notée tout à l'heure entre le "naevus" pileux et les autres verrues molles, n'est qu'apparente, leur structure histologique est identique.

Le mélanome intradermique : le troisième endroit où peut se produire la prolifération de mélanocytes est bien entendu le derme. Là encore, on a affaire à des groupements, souvent de taille variable dans une même tumeur, d'allure assez homogène, arrondis ou allongés, occupant souvent le derme depuis sa partie superficielle jusqu'à sa profondeur. Dans ce cas d'ailleurs les mélanocytes peuvent prendre un aspect différent selon le niveau considéré, épithélioïdes près de l'épiderme et devenant fusiformes à mesure qu'elles s'en éloignent, tous les intermédiaires existant entre ces deux formes. Ce n'est d'ailleurs pas obligatoirement le niveau de la prolifération qui entre en jeu, cellules fusiformes et épithélioïdes pouvant tout à fait se trouver côte à côte à égale distance de l'épiderme.

Le mélanome composé (compound naevus)

Jusqu'à présent nous avons donc décrit essentiellement deux types histologiques : le mélanome intradermique et le mélanome intraépidermique (le mélanome de jonction étant une variété de ce dernier dans la mesure où il y a refoulement et non dépassement de la basale). Mais l'étude de notre matériel nous permet de constater que ces formes sont rarement pures : ainsi, nous avons dénombré 4 mélanomes bénins uniquement intraépidermiques, 22 mélanomes bénins uniquement intradermiques. Dans 35 cas, soit dans une proportion de plus de 55 %, la prolifération intéresse à la fois le derme et l'épiderme. Nous nous trouvons donc en présence d'une troisième variété histologique que les anglo-saxons nomment "compound naevus" et que pour notre part nous appellerons mélanome composé.

Précisons immédiatement que nos chiffres sont assez différents de ceux publiés par certains auteurs. BECKER (3) s'il dénombre 2,1 % de mélanomes épidermiques purs (il y

inclut la forme jonctionnelle) trouve par contre 82,3 % de mélanomes uniquement dermiques (quelles que soient d'ailleurs les différentes catégories qu'il y distingue, telles que common mole et neuro-naevus). Au total donc selon les résultats de cet auteur, 15 % environ des mélanomes présentent une prolifération à la fois épidermique ou jonctionnelle ou les deux d'une part, dermique d'autre part. De notre côté nous trouvons une prolifération épidermique de mélanocytes, soit isolée, soit associée à une prolifération dermique, dans plus de 80 % des cas. Ces chiffres se rapprochent davantage de ceux de BILES(4) qui trouve une composante intraépidermique dans les 2/3 des cas.

Enfin les mélanomes de jonction ont été constatés dans 36 % environ des cas. Proliférations épidermiques, ils n'en sont pas moins presque toujours associés à une composante dermique. Mais comme le dit BILES (4) : " ces résultats ne nous engagent nullement à critiquer les chiffres rapportés par les statistiques anglo-saxonnes. En effet, les naevi que nous avons examinés avaient fait l'objet d'une exérèse motivée par une modification clinique récente et suspecte d'une lésion pigmentée, et il n'est point surprenant que dans 2/3 des cas nous ayons rencontré des foyers de prolifération intraépidermique". Il nous est tout à fait possible de faire la même remarque à propos de notre matériel.

c) RAPPORTS ENTRE LES ASPECTS MACROSCOPIQUES ET MICROSCOPIQUES.

Les avis sont assez partagés en ce qui concerne les lentigos. Certains distinguent d'une part ce qui serait le faux lentigo, constitué par une prolifération épidermique de mélanocytes faisant saillie sur la peau, et d'autre part, un vrai lentigo, qui serait en fait une tache, une accumulation pigmentaire, les modifications portant dans ce cas sur les bourgeons inter-papillaires de l'épiderme.

En réalité, selon la plupart des auteurs, que le lentigo soit plan ou saillant, des coupes en séries montrent pratiquement sans exception la présence d'une prolifération de mélanocytes. Notons que parmi les lentigos de notre matériel (14% environ des cas) deux seulement étaient purement épidermiques tous les autres étant des mélanomes bénins composés. De plus, les images de jonction y étaient fréquentes (6 cas, soit plus du quart de toutes les images de jonction) Comme nous le remarquons, cela est compréhensible dans la mesure où les lentigos, lésions de la plus grande banalité, ne sont enlevés que lorsqu'il s'y produit une modification suspecte.

Quant aux verrues molles, on peut dire qu'elles peuvent être constituées par l'une ou l'autre des variétés histologiques précédemment décrites, qu'aucune nuance clinique ne permet d'ailleurs de prévoir. Quant à la fréquence relative de ces formes, nous en avons parlé plus haut.

d) LES LESIONS ASSOCIEES.

Au premier rang de celles-ci se placent évidemment les aspects si fréquents d'hyperkératose et de papillomatose. Rappelons que ces modifications, soit seules, soit associées ont été retrouvées dans 39 mélanomes bénins de notre matériel, soit 63,93 % des cas. Or l'importance de ces lésions est double.

- leur intérêt est d'abord théorique car, réactions épidermiques à la prolifération tumorale, elles servent d'argument à ceux qui soutiennent l'hypothèse du point de départ épidermique de cette prolifération.

- il est également pratique car elles sont responsables d'erreurs dans le diagnostic des mélanomes.

- tant macroscopiquement (sur les 39 mélanomes bénins où elles sont présentes, le diagnostic n'a pas été fait 28 fois, soit dans 72 % des cas, proportion qui tombe à 27 % pour les 22 mélanomes bénins non modifiés).

- qu'histologiquement ainsi que nous le verrons dans le paragraphe consacré au diagnostic différentiel.

Des infiltrats inflammatoires d'importance variable ont été fréquemment constatés à la périphérie des tumeurs, un cas étant même associé à un véritable abcès.

Il semble d'autre part se produire au contact de la partie dermique des Mélanomes bénins des modifications du tissu élastique. Ce phénomène, déjà signalé par plusieurs auteurs, consiste en une augmentation nette des fibres élastiques qui deviennent parfois abondantes alors qu'elles ont tendance à disparaître dans les mélanomes malins.

Enfin les ulcérations constatées dans les mélanomes malins et produites par une perte de substance tumorale ou par la migration de nombreuses thèques intraépidermiques, ne se retrouvent jamais dans les mélanomes bénins. Celles que nous avons rencontrées, étaient pour la plupart manifestement causées par un traumatisme.

e) DIAGNOSTIC MICROSCOPIQUE DIFFERENTIEL DES MELANOMES BENINS.

Deux questions peuvent se poser :
- s'agit-il bien d'un mélanome : différences avec

- la verrue pigmentée
- les autres tumeurs épithéliales
- le mélanome est-il bénin ou malin ?

- S'agit-il bien d'un mélanome ? et ici la constatation de grains de mélanine prend bien entendu une certaine valeur. Mais cet argument n'est pas toujours présent avec évidence et d'autre part même s'il existe, il peut s'agir d'une tumeur pigmentée non mélanique. A cet égard les aspects d'hyperkératose et de papillomatose épidermique constatés dans les mélanomes bénins, sont sources de difficultés pour l'histo pathologiste. Il risquera de faire confusion avec en particulier une tumeur épithéliale bénigne telle que la verrue pigmentée : celle-ci "est une tumeur papillaire sessile, parfaitement bénigne, malgré l'intensité d'une prolifération épithéliale portant principalement sur les cellules de l'assise basale et les cellules peu différenciées des couches profondes du corps muqueux. De place en place, la nappe parenchymateuse compacte est creusée de nids où des lamelles cornées s'entassent en strates concentriques. L'imprégnation argentique décèle une pigmentation mélanique considérable des cellules bordant les axes vasculo conjonctifs et cette pigmentation résulte d'une hyperplasie bénigne des mélanoblastes inclus dans l'assise basale" BINES (4).

Ajoutons que cette phrase est valable non seulement pour les tumeurs épithéliales telles que la verrue pigmentée, la dermatosis papulosa nigra ou papillome pigmenté des noirs, mais aussi pour des tumeurs conjonctives comme l'histiocytome pigmenté ou le botryomycome et également pour des tumeurs malignes telles que certains épithéliomas cutanés pigmentés. Il est essentiel de bien marquer la différence entre les mélanomes accompagnés d'un épiderme papillomateux et ces lésions cutanées, parfois pigmentées, elles aussi papillomateuses et hyperkératosique, mais qui, elles, ne sont pas constituées par une prolifération de mélanocytes. Dans les cas difficiles l'ultime recours est bien sûr la dopa-réaction ou mieux la tyrosine-réaction, qui décèlent la présence de tyrosinase, identifiant ainsi les mélanocytes sans erreur possible.

- Le second problème est bien entendu celui du diagnostic histologique différentiel entre mélanome bénin et mélanome malin. Mais là encore nous attendrons d'avoir effectué l'étude microscopique des mélanomes malins, afin de pouvoir établir des comparaisons plus utiles.

EVOLUTION DES MELANOMES BENINS.

Sur les 61 cas de notre matériel, 13 ont été perdus de vue 7 sont morts de maladies intercurrentes (dont nous avons précisé la nature dans le chapitre consacré aux statistiques).

Il reste donc 41 cas qui semblent actuellement guéris. Certes quelques-uns de ces cas ont 1 an ou moins de recul, ce qui n'est pas suffisant. Mais il faut surtout expliquer ces résultats par l'extrême prudence avec laquelle furent posés les diagnostics de mélanome bénin: cette conclusion fut écartée systématiquement au moindre signe suspect.

C'est qu'en effet, deux destinées sont possibles au mélanome bénin.

- rester quiescent

- subir une transformation maligne.

C'est le problème de la dégénérescence des mélanomes bénins.

- cette éventualité reste rare dans l'absolu, si l'on songe au très grand nombre de mélanomes bénins dont chaque individu est porteur.

- par contre on constate, en étudiant les mélanomes malins, que ceux-ci ont souvent comme point de départ un mélanome bénin préexistant. ACKERMAN (1) situe la fréquence des mélanomes bénins préexistant à 61 % des cas, c'est-à-dire que dans son matériel 46 des 75 cancers se sont développés à partir de mélanomes bénins, 15 de ces derniers étant congénitaux. D'autres auteurs sont plus catégoriques encore puisqu'ils considèrent que tous les mélanomes malins se développent à partir de tumeurs mélaniques demeurées bénignes jusqu'à présent et ayant

passé inaperçues à cause de leur très petite taille. Pour notre part, si dans notre matériel nous faisons porter nos calculs sur les cas où nous avons obtenu des renseignements précis, 67,1 % de nos mélanomes malins, se sont développés à partir de mélanomes bénins préexistants, chiffres qui concordent avec ceux que rapporte DUPERRAT (60 %) (5).

Au total nous pouvons conclure :

- que si un certain nombre de mélanomes sont malins d'emblée ;
- par contre, il existe incontestablement les mélanomes malins développés à partir de mélanomes bénins préexistants.

Dès lors, ceux-ci nous posent les problèmes suivants :

- Quels sont ceux d'entre eux qui dégénèrent ?
- Pourquoi dégénèrent-ils ?
- Comment se manifeste cette dégénérescence ?

a) MELANOMES BENINS SUSCEPTIBLES DE DEGENERER :

L'étude de notre matériel, celle des cas publiés dans la littérature nous amène à conclure que ce sont les mélanomes bénins des membres inférieurs qui présentent les plus grands risques à cet égard, en particulier ceux de la région plantaire. Il en est de même pour ceux qui se trouvent dans des régions fréquemment irritées, par le rasage par exemple, ainsi que pour les mélanomes sous et para-unguéaux.

Quant à leur structure histologique il semble que dans une majorité écrasante de cas on retrouve une composante épidermique, le plus souvent sous forme jonctionnelle. Ainsi que le précise BIMES (4), "il est rare de rencontrer dans le derme sous-jacent à un naevocarcinome en évolution, des formations identifiables à un naevus intradermique préexistant.

Nous avons seulement relevé 6 observations dans lesquelles cette éventualité était indiscutable".

b) CAUSES DE DEGENERESCENCE MALIGN : elles sont controversées. BILES (4) reste assez sceptique quant au rôle des traumatismes que beaucoup d'auteurs admettent pourtant. Pour notre part, nous avons relevé un élément traumatique antérieur à la transformation dans 32,2 % des cas. Certes il est difficile de dire que dans tous ces cas, le traumatisme a été la cause directe de la prolifération maligne, sans doute des coïncidences sont-elles possibles. Mais leur nombre est forcément limité et ces chiffres démontrent d'une façon indéniable le rôle du traumatisme. Encore faut-il entendre ce terme dans son sens large : irritations cutanées (RAVEN : 9), coup de soleil (ALLEN et SPITZ : 2) etc...

c) SIGNES DE DEGENERESCENCE : devront attirer l'attention les modifications macroscopiques suivantes :

- Changement de la couleur qui devient plus sombre, noire, moins homogène ;
- Augmentation de surface : le mélanome "s'étale" selon l'expression consacrée, tandis que le contour en devient irrégulier ;
- Augmentation de volume vers l'extérieur du mélanome qui se hérisse de petites saillies, qui bourgeonne et se "boursouffle", et vers la profondeur de la peau qui s'infiltré ;
- Apparition de phénomènes inflammatoires autour de la tumeur qui devient sensible, voir douloureux, parfois purigineux ;
- Plus tardivement l'ulcération et le saignement au contact ainsi que, disent MASCARO et PREAUX, (7) "la survenue de petites tumeurs filles au pourtour".

Il s'agit là bien sûr d'une description théorique, la totalité de ces modifications étant rarement réunie. La survenue d'une seule d'entre elles doit être considérée comme suspecte, surtout,

- si elle est rapide ;

- si elle intéresse un mélanome non pileaire des membres inférieurs, du pied en particulier, chez une femme jeune ;

- si elle se produit après un traumatisme, à la suite d'un traitement fantaisiste ou mal conduit, d'une exérèse incomplète ou dans une région fréquemment irritée telle que la peau du cou par le rasage.

Rappelons que la forme décrite par DUPERRAT (5) sous le nom de naevus en dome a mauvaise réputation, qu'il arrive malheureusement qu'aucune manifestation clinique ne vienne dénoncer au médecin l'évolution maligne d'un mélanome bénin le premier signe pouvant en être une adénopathie métastatique, qu'enfin, ainsi que nous l'avons dit, le mélanome peut être malin d'emblée : dans ce sens, toute apparition rapide d'une lésion pigmentaire cutanée, surtout accompagnée de l'un des signes précédemment décrits doit être l'indication d'un examen approfondi, amenant le plus souvent à l'intervention chirurgicale.

Histologiquement :

- Le nombre ou même la seule présence de zones de jonction,

- La montée vers la surface de l'épiderme de plusieurs thèques intraépidermiques témoignant d'une augmentation de l'activité prolifératrice,

- L'invasion du derme par des cellules ayant une tendance au polymorphisme mais surtout plus volumineuses, à noyau excentrique avec une chromatine à structure radiée,

- Les "inclusions intranucléaires",

- L'apparition de zones nécrosées ou inflammatoires ou commençant à s'ulcérer,

- L'augmentation de la mélanine et la disparition des fibres élastiques sont autant de signes de dégénérescence. Mais là encore tous les intermédiaires sont possibles entre le mélanome parfaitement bénin et le mélanome manifestement dégénéré. Parfois l'anatomo pathologiste aura la tâche difficile : de toutes façons

il devra se montrer extrêmement prudent dans l'emploi du terme : "mélanome bénin". A tout prendre, mieux vaut une erreur "en plus" qu'une erreur "en moins".

En résumé, les tumeurs cutanées bénignes constituées par la prolifération de mélanocytes, que nous désignerons par le terme de mélanome de préférence au terme de naevus, ont deux aspects macroscopiques essentiels :

- le lentigo,
- la verrue molle.

Cependant, il existe d'autres variétés macroscopiques de mélanomes bénins (association à une papillomatose épidermique, naevus en dome de DUPERRAT) dont il est parfois difficile de faire le diagnostic différentiel avec d'autres tumeurs cutanées.

Histologiquement, nous avons distingué :

- le mélanome de jonction
- le mélanome intraépidermique
- le mélanome intradermique
- le mélanome mixte, le plus fréquent dans notre matériel.

Puis nous avons tenté d'établir un rapport entre les aspects macroscopiques et microscopiques avant de décrire les lésions associées, les principales étant là encore l'hyperkératose et la papillomatose signalées plus haut.

Le diagnostic différentiel microscopique se pose essentiellement avec d'autres tumeurs bénignes cutanées pouvant être pigmentées.

B I B L I O G R A P H I E

- I - ACKERMAN L.V.
Malignant melanoma of the skin.
Clinical and pathologic analysis
of 75 cases.
Am. J. Clin. Path.
1948, 18, 8, 602-624.
- 2 - ALLEN A.C. and SPITZ S.
Malignant melanoma ; clinico-
pathological analysis of criteria
for diagnosis and prognosis.
Cancer 1953, 6, 1-45.
- 3 - BECKER S.W. Jr.
 - Pitfalls in the diagnosis and
treatment of malignant melanomas.
A.M.A. Arch. Derm. Syph.
1954, 69, 11-31.
 - Critical evaluation of the So-
called "junction nevus".
J. Invest. Dermatol.
1954, 22, 217-223.
- 4 - BIMES C.
Histopathologie des naevo carci-
nomes cutanéomuqueux
B.A.F.E.C. 1953, n°4 481-528
- 5 - DUPERRAT B.
 - Considérations à propos des naevi
mélaniques
B.A.F.E.C. 1953, 40, 463.
 - Les mélanomes malins (étude clinique)
Revue du Praticien 1957 n°9 925-936.
 - Etude anatomo clinique des naevi
mélaniques cutanés chez l'adulte.
dans Les Tumeurs noires de la peau
7-22 L'expansion éditeur PARIS 1962.
- 6 - JEGHERS H., Me KUSIK V.A. and KATZ K.H.
Generalized intestinal polyposis and
melanin spots of oral mucosa, legs
and digits.
New England J. Med.
1949, 241, 993-1005 & 1031-1036.

En dernier recours les réactions de mise en évidence de la tyrosinase pourront trancher.

Quant à l'évolution des mélanomes bénins, le problème important qu'elle pose est celui de la dégénérescence maligne. C'est qu'en effet dans notre matériel 2 mélanomes malins sur 3 se sont développés à partir de mélanomes bénins préexistants. Nous avons décrit les principaux signes macroscopiques et microscopiques de cette dégénérescence. La constatation de l'un d'entre eux est une indication d'exérèse.

- 7 - MASCARO J.M. et PREAUX J.
Les mélanomes
France Médicale 1962,6, 257-279
- 8 - PEUTZ J.L.A.
On a very remarkable case of familial polyposis of the mucous membrane of the intestinal tract and naso (pharynx) accompanied by peculiar pigmentations of the skin and lucous membrane.
Nederl. Maandschr. V. Geneesk.
1921,10, 134-146.
- 9 - RAVEN R.W.
Problems concerning melanoma in man
Pigment Cell Growth 1953, 121-137
Academic Press NEW-YORK
- 10 - SUTTON R.L.
An unusual variety of vitiligo (leucoderma acquisitum centrifugum)
J. Cutan. Dis.
1916,34, 797-800.
- 11 - TOURAINE A. et COUDER F.
Lentiginose périorificielle et poly-
pose viscérale
Presse Médicale
1946,54, 405-406.
- 12 - TOURAINE A.
La lentiginose centro faciale neuro
dysraphique
Presse Médicale
1958,66,72, 1611
- 13 - UNNA P.G.
 - Naevi und Naevokarcinome
Berl. Klin. Wchuschr. 1893,30, 14-16.
 - The histo pathology of the diseases
of the skin
NEW-YORK : Mac Millan and Co.1896.
 - Zur epithelialen Abkunft der
Naevuszellen
Virchows Arch. f. path. Anat.
1896, 143, 224.

ETUDE DES MELANOMES MALINS CUTANES

INTRODUCTION.

Les mélanomes malins ont la réputation de compter parmi les plus redoutables cancers. Cela n'est justifié que dans la mesure où le diagnostic en est fait trop tardivement. Traité correctement et à temps, souvent un mélanome malin n'a pas un pronostic beaucoup plus défavorable qu'une autre tumeur. C'est dire l'importance que revêt la connaissance approfondie de tous les éléments macroscopiques et histologiques du diagnostic.

PLAN DU CHAPITRE

ETUDE STATISTIQUE

- 1 - Fréquence générale
- 2 - Fréquence dans le temps
- 3 - Fréquence selon le sexe et l'âge
- 4 - Localisation.

ETUDE MACROSCOPIQUE

- Physionomie d'ensemble
- Aspect typique
- Autres aspects
 - le panaris mélanique
 - les mélanomes achromiques
 - les mélanomes malins du cuir chevelu.

ETUDE MICROSCOPIQUE

- a) Les différents aspects cytologiques
 - Forme des cellules
 - Taille des cellules
 - Structure des cellules

b) Les différents aspects histologiques.

- 1 - Architecture des mélanomes malins
- 2 - Position dans la peau des mélanomes malins
- 3 - La pigmentation des mélanomes malins
- 4 - Les lésions associées
- 5 - Le stroma des mélanomes malins

METASTASES DES MELANOMES MALINS

Fréquence générale
 Délais d'apparition
 Localisation
 Aspect macroscopique
 Aspect microscopique
 Les récidives
 Signification pronostique

EVOLUTION DES MELANOMES MALINS

Durée d'évolution
 Appréciation du pronostic

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES MELANOMES MALINS

- 1 - Macroscopiquement
- 2 - Microscopiquement

ETUDE STATISTIQUE.1 - Fréquence générale.

- Par rapport aux mélanomes bénins : notre matériel est constitué de 103 mélanomes malins pour 61 mélanomes bénins. Mais sur ces 103 cancers pigmentaires, 39 seulement correspondent au même "recrutement" que les 61 mélanomes bénins. La proportion est donc de 39% de mélanomes malins. Comme nous l'avons déjà fait remarquer, ces chiffres élevés s'expliquent par le fait que tous les mélanomes bénins extirpés ne nous parviennent pas.

- Par rapport aux tumeurs malignes : dans le même temps que nous étaients adressés les 39 mélanomes malins dont nous venons de parler, 2609 autres tumeurs malignes arrivaient dans nos services. Le pourcentage est donc de 1,4 % de mélanomes malins par rapport à l'ensemble des tumeurs malignes. Parmi celles-ci 294 (dont les 39 mélanomes) avaient une localisation cutanée. Les mélanomes malins représentent donc 13,2 % de toutes les tumeurs malignes de la peau. Etant donné l'homogénéité de notre recrutement, si ces proportions ne sont pas mathématiquement exactes, on peut les admettre comme ordre de grandeur.

2 - Fréquence dans le temps : dans l'ensemble de notre matériel (103 mélanomes malins) 18 cas seulement ont été trouvés antérieurement au 1er mars 1965. C'est-à-dire qu'en 20 ans, entre le 1er mars 1945 et le 1er mars 1965, 85 mélanomes malins étaient diagnostiqués à Clermont-Ferrand. Or le nombre d'habitants de la ville elle-même et de sa zone d'influence (nous entendons sur le plan anatomo-pathologique) ne dépasse pas 300.000.

Or, pour reprendre les chiffres cités par TRAMIER (17) dans les Archives de médecine générale et tropicale, MIESCHER (13) n'a rencontré que 35 mélanomes malins en 15 ans à la clinique dermatologique de ZURICH, DUESBERG et LAVIGNE (5) 98 en 25 ans au centre anti-cancéreux de LIEGE, PACK (15) 957 en 30 ans au Mémorial Hôpital de NEW-YORK, NOGUER MORE (14) 42 en 20 ans au service dermatologique de BARCELONE. Et parmi ces 85 mélanomes malins reçus par nous en 20 ans 39 nous furent communiqués entre fin 1959 et début 1965 soit en un peu plus de 5 ans. Nous sommes donc forcés de constater dans notre région une fréquence des mélanomes malins supérieure à celle qui est généralement observée ailleurs.

3 - Fréquence selon le sexe et l'âge :

Cette fréquence est plus élevée dans le sexe féminin. C'est un fait que soulignent tous les auteurs et que nous retrouvons dans notre matériel puisque parmi les 103 mélanomes malins qu'il comporte, 31 ont atteint des hommes, 72 des femmes, soit environ 70 %. L'analyse des fréquences par tranche d'âge révèle que cette prédominance de l'atteinte féminine est surtout accentuée entre 17 et 30 ans, reste forte entre 30 et 50 ans, s'atténue beaucoup ensuite pour disparaître après 70 ans. La proportion de mélanomes malins apparaissant avant 50 ans est de 29 % environ chez l'homme et de 54 % environ chez la femme. Cette tendance est plus marquée encore dans les décades inférieures : 85 % environ de nos malades de moins de 40 ans sont des femmes. Ces chiffres sont conformes à ceux de DUPERRAT (6) dont 80 % des malades au dessous de 30 ans sont des femmes. Le mélanome malin est donc l'apanage de la femme jeune et de l'homme âgé.

4 - Localisation :

Si nous enlevons des 103 mélanomes malins de notre matériel, 8 cas pour lesquels la localisation n'a pu être précisée, il reste 95 tumeurs ainsi réparties :

- 28 d'entre elles aux membres inférieurs;
- 27 à la tête et au cou (moins l'oeil);
- 13 au tronc ;
- 12 aux membres supérieurs ;
- 2 aux régions des organes génitaux externes ;
- 13 ayant des localisations non cutanées.

Nous retrouvons donc cette prédominance de l'atteinte des membres inférieurs que soulignent tous les auteurs. Ainsi RAVEN (16) étudiant 2193 cas (dont 1725 cutanés) publiés dans la littérature, trouve des résultats semblables : les localisations aux membres inférieurs prédominent (24,3 %). Puis viennent la tête (19,1 %), le tronc (14,7 %),

les membres supérieurs (9,5 %), la région ano-rectale et les organes génitaux externes représentant le reste

Précisons encore que parmi les mélanomes malins des membres supérieurs et inférieurs, 11 ont une localisation palmo-plantaire, 10 intéressant la plante des pieds, 1 la paume de la main. Ainsi plus du tiers des mélanomes malins des membres inférieurs sont plantaires. D'autre part, dans les 12 mélanomes malins des membres supérieurs, 2 ont une localisation sous unguéale, tous deux chez des femmes. Il y a lieu également de remarquer la curieuse prédominance chez la femme de la localisation à la tête et au cou, alors que chez l'homme ce sont bien les membres inférieurs qui sont le plus souvent atteints.

ETUDE MACROSCOPIQUE

De l'étude statistique effectuée sur notre matériel il ressort une physionomie d'ensemble du mélanome malin au point de vue macroscopique :

- Taille : elle varie en moyenne entre 1,5 et 2 centimètres (plus de 27 % des cas). Mais de nombreux mélanomes malins ont plus de 2 centimètres de diamètre (19).
- Couleur : souvent les mélanomes malins sont noirs (44 % d'entre eux). Pourtant il n'est pas rare de rencontrer des mélanomes malins peu ou pas pigmentés, ou bien de coloration hétérogène

Il reste que la pigmentation d'une tumeur est pour le clinicien un excellent critère dans son diagnostic, (il doit pourtant connaître les tumeurs pigmentées n'entrant pas dans le cadre des mélanomes tels que kératome séborrhéique, xéroderma pigmentosum, etc...). Nous avons établi une comparaison entre d'une part la concordance du diagnostic

clinique avec le diagnostic histologique et d'autre part le caractère pigmenté ou non des mélanomes malins :

sur 76 mélanomes malins ayant fait l'objet d'un diagnostic de la part du médecin ou du chirurgien,

- 51 étaient pigmentés (c'est-à-dire avaient une pigmentation visible macroscopiquement) et 25 non pigmentés (c'est-à-dire n'avaient macroscopiquement aucune couleur particulière : certains se sont révélés à l'histologie contenir de faibles quantités de mélanine, non discernables cliniquement) ;

- Or il y avait concordance entre le diagnostic clinique et le diagnostic histologique dans la totalité des 51 mélanomes pigmentés ;

- Par contre cette concordance n'existait que dans 5 cas sur les 25 mélanomes non pigmentés. L'absence de pigmentation clinique fait donc tomber la fréquence des diagnostics exacts de 100 % à 20 %.

- La forme des mélanomes malins est généralement irrégulière (plus de 50 % des cas), 23 % seulement ne forment pas une tumeur saillante. Ils sont parfois munis de poils (13,41 %). Surtout, ils sont très souvent ulcérés (plus de 72 % des cas).

D'autre part, nous relevons parmi les principaux motifs d'exérèse, outre l'ulcération,

- avant tout une augmentation de volume récente et subite de la tumeur (plus de 40 % des cas)

- puis le traumatisme récent (plus de 30 % des cas)

- le changement de couleur (près de 13% des cas).

Tout ceci suggère qu'il y a eu transformation de l'aspect macroscopique d'une tumeur plus fréquemment qu'apparition brutale et imprévisible.

Par ailleurs nous avons pu établir que plus de 65 % de nos mélanomes malins s'étaient développés à partir de mélanomes bénins préexistants.

Au total le mélanome malin typique nous apparaît donc comme une tumeur résultant de la transformation rapide d'un mélanome bénin, souvent après un traumatisme, de forme saillante et irrégulière, de plus de 2 centimètres de diamètre, noire, ulcérée, fréquemment suintante ou même saignante, volontiers prurigineuse. Parfois on remarque autour du mélanome la présence de petites tumeurs filles. Souvent la tumeur s'accompagne de phénomènes inflammatoires ; elle peut être douloureuse. Enfin, autour d'elle on remarque fréquemment une dépigmentation de la peau saine correspondant histologiquement à une absence de mélanocytes.

Cependant ce n'est là que l'aspect typique du mélanome malin et il existe de nombreuses variations.

a) La plus connue est celle qui a été individualisée sous le nom de "panaris mélanique". DUPERRAT (6) a consacré en France plusieurs travaux importants à cette question. Il insiste sur l'aspect trompeur de cette forme et les difficultés de diagnostic qui en résultent. Il peut s'agir en effet :

- soit "d'une petite tache noirâtre ou bleu-tée sous-unguéale" difficile à distinguer d'un hématome.

- soit "d'une traînée unguéale longitudinale" qui peut être unique, ou bien être multiple atteignant plusieurs ongles à la fois, de couleur brun noirâtre.

- soit d'une "tache douloureuse" qui s'élargit et noircit.

- soit d'un panaris trainant, d'une périonyxis ou bien d'une fente longitudinale de l'ongle.

part trouvé une prédominance de telles cellules rondes, globuleuses dans 17,4 % des cas.

- des cellules fusiformes, évoquant un sarcome fibroblastique. Dans notre matériel, c'étaient ces cellules qui étaient prédominantes le plus fréquemment (19,4 % des cas).

Les aspects précédemment décrits sont les principaux mais il en est d'autres. C'est ainsi que LUND et KRAUS (9) trouvent des formes stellaires avec prolongements dendritiques, semblables aux mélanocytes normaux. DUPONT (7) décrit des éléments rubannés, MENCACCI (12) des cellules en losange ou en raquettes.

Cependant, de telles descriptions ne sont que partiellement valables. Dans 48,5 % des mélanomes malins de notre matériel, il fut impossible de retrouver la prédominance de tel ou tel type de cellule. Le désordre était tel qu'il fallut bien qualifier ces mélanomes malins de polymorphes. De telle sorte que les tentatives visant à établir des lois évaluant le pronostic selon la morphologie des cellules, n'emportent pas la conviction.

Par ailleurs la taille des mélanocytes tumoraux malins est nettement plus grande que celle des éléments normaux et même des mélanocytes tumoraux bénins. On remarque d'autre part une tendance plus ou moins accentuée à l'anaplasie, souvent proportionnelle à la pauvreté en pigment de la cellule. Les noyaux des mélanocytes tumoraux malins, plus volumineux que normalement, de forme irrégulière, avec une chromatine disposée autour du nucléole (16,5 % des cas), présentent relativement fréquemment des "inclusions intra nucléaires" : nous en avons trouvé dans 12 mélanomes malins. La position excentrique du noyau dans la cellule a été remarquée dans 22,3 % des cas : il s'agit donc là d'un bon signe de malignité. Il est fréquent d'autre part de rencontrer des mitoses dans les mélanomes malins : la proportion est de près de 40 %. Mais ces

mitoses ne sont anormales que dans 21,30 % des cas. Enfin les mélanocytes tumoraux malins sont fréquemment hyperpigmentés.

b) Les différents aspects histologiques.

1 - Architecture des mélanomes malins :

Nous retrouvons bien entendu les catégories précédemment décrites. Il existe en effet :

- des structures pseudo épithéliomateuses, à cellules polyhédriques par pression réciproque, constituant des travées parfois massives, pouvant se disposer en formation alvéolaires. L'ensemble évoque un épithélioma. Dans notre matériel, 18,4 % des mélanomes malins présentent cet aspect.

- des structures pseudo-sarcomateuses où les mélanocytes allongés ou ovoïdes, groupés en faisceaux parfois tourbillonnants, forment des proliférations qui rappellent des sarcomes (voir photo). C'est le cas pour 14,5 % des mélanomes malins de notre matériel.

- précisons toutefois que les mélanomes malins sont rarement constitués exclusivement de ces structures. On ne peut retrouver le plus souvent qu'une prédominance de l'aspect pseudo-épithéliomateux ou pseudo-sarcomateux. Et encore doit-on signaler:

- que dans 5 cas de notre matériel ces deux dernières structures étaient associées à parts à peu près égales.

- que dans 48,5 % des cas, la diversité des aspects cytologiques et architecturaux était telle que toute description devenait impossible justifiant le qualificatif de polymorphes appliqué à ces mélanomes.

- dans 9 cas, une disposition en travées parallèles, de 3 à 5 rangées cellulaires chacune, ou en îlots, associée à des rapports étroits avec des capillaires abondants, gorgés de sang, dilatés, sans paroi propre, constituait "l'architecture typiquement endocrinienne" que note BINES. Par contre, avec cet auteur toujours,

nous remarquons que jamais ne se retrouve dans les mélanomes malins une quelconque "différenciation glandulaire exocrine ou malpighienne du parenchyme tumoral". D'accord en cela avec MASSON, BINES (2) insiste sur ce dernier point qu'il juge d'une grande importance.

- il n'est pas rare de rencontrer dans les mélanomes malins des groupements de cellules centrées sur un vaisseau, constituant une "disposition périthéliale" telle qu'en avait signalé DUPONT (7). Cet auteur avait d'ailleurs comparé ces aspects avec des images semblables trouvées dans diverses tumeurs nerveuses (neuro-épithéliomes gliomateux, épithélio-gliomes, gliomes protoplasmiques pseudo-papillaires etc.).

2 - Position dans la peau des mélanomes malins :

cette question est importante car s'il est évident qu'à un stade avancé de son évolution, le cancer a envahi toutes les couches de la peau, par contre à son début, il serait intéressant de situer son point de départ assez précisément.

Le problème est d'ailleurs différent selon qu'il s'agit d'un mélanome malin d'emblée ou d'une cancérisation de mélanome bénin préexistant. Nous avons traité précédemment de ce dernier point mais de toutes façons l'étude de notre matériel nous a permis de constater :

- la rareté des mélanomes malins purement épidermiques. Tous ceux que nous avons pu examiner avaient une participation dermique plus ou moins importante ;
- de même le caractère exceptionnel des mélanomes malins primitifs purement dermiques fait qu'un tel aspect oriente vers le diagnostic de métastase cutanée.

Le mélanome malin intéresse donc dans l'immense majorité des cas à la fois le derme et l'épiderme.

Deux problèmes restent donc posés :

- le nombre des zones de jonction : dans notre matériel nous les avons trouvées dans 71,8 % des cas.
- les thèques intra épidermiques : nous avons décrit précédemment leur mode de formation et nous parlerons plus loin de leurs rapports avec l'ulcération des mélanomes malins. Précisons seulement ici que nous les avons retrouvées dans plus de 60 % des cas : il s'agit donc d'un signe de malignité très fidèle. Ce n'est d'ailleurs pas seulement leur présence qui est caractéristique mais l'impression qu'elles donnent d'effectuer une ascension vers la surface de l'épiderme, et surtout, qu'arrivant au stratum corneum, elles desquament (nous trouvons donc là une possibilité théorique de diagnostic par frottis cutané)

3 - La pigmentation des mélanomes malins :

comme nous avons déjà eu l'occasion de le dire, la majorité des mélanomes malins présente une hyperpigmentation accusée et DUPERRAT (6) fait de cette caractéristique un des signes de malignité. C'est d'ailleurs, ce qui ressort de l'étude de notre matériel puisque :

- dans près de 70 % des cas la présence de mélanine était évidente, souvent dès la coloration des lames à l'hématéine-éosine. Il s'agissait donc de mélanomes malins pigmentés, et même pour la plupart hyperpigmentés ;
- dans environ 15 % des cas, il fut difficile de mettre le pigment en évidence, même avec les colorations spécifiques de la mélanine. Celle-ci n'existait qu'en faible quantité. Il s'agissait là de mélanomes malins partiellement achromiques ;
- enfin dans les autres mélanomes malins, toutes les investigations échouèrent à mettre en évidence la plus minime trace de pigment. C'étaient là des mélanomes malins totalement achromiques.

Ainsi donc, non seulement il est possible, comme nous le verrons plus loin, d'utiliser le caractère pigmenté ou non de ces tumeurs dans l'évaluation du pronostic mais d'autre part ce signe est un bon critère de malignité.

4 - Les lésions associées :

- c'est l'ulcération qui est la plus fréquente puisqu'on peut la constater dans près de 73 % des cas. A ce propos nous avons relevé le nombre de mélanomes malins où, à cet aspect, est associée la présence de thèques intra épidermiques. Or, cette association se retrouve dans 52 des 63 mélanomes malins où existent des thèques. Cette proportion de plus de 80 % est considérable ; elle constitue un solide argument en faveur de l'hypothèse que nous formulions précédemment et selon laquelle les thèques joueraient un rôle prépondérant dans la formation des ulcérations épidermiques ;

- la nécrose est également un aspect essentiel des mélanomes malins puisqu'on la constate dans 40 % des cas environ. Cette nécrose lorsqu'elle affecte comme c'est le plus fréquent, la zone centrale des lobules cancéreux "accentue encore l'analogie avec certains épithéliomas alvéolaires" ainsi que l'écrit BINES (2).

- enfin la papillomatose et l'hyperkératose épidermiques se constatent dans 27 % des cas environ, soit moins souvent que dans les mélanomes bénins. Cela peut s'expliquer par la rapidité d'évolution de certains mélanomes malins, ne laissant pas le temps à ces lésions d'accompagnement de se développer. Rappelons en outre que ces modifications sont pour certains auteurs une des preuves du point de départ épidermique des mélanomes malins.

5 - Le stroma des mélanomes malins:

- précisons tout d'abord que ce stroma est pratiquement inexistant dans près de 15 % des cas. Seules les colorations spéciales révèlent une fine trame conjonctive courant entre les travées et les lobules cancéreux (voir photo)

- à l'inverse, il est rare de rencontrer un stroma très abondant. Nous n'en avons constaté que dans 7 mélanomes malins de notre matériel.

- de toutes façons, quelle que soit l'importance de ce stroma, quelques remarques s'imposent à son sujet :

Tous les auteurs insistent sur la riche vascularisation des mélanomes malins. Pour notre part, nous avons retrouvé cette caractéristique dans plus de 30 % de nos cas, ce qui confirme bien l'importance de ce signe. Précisons que le plus souvent il s'agissait de vaisseaux sanguins à large diamètre et ce fait explique dans une certaine mesure, ainsi que le remarque BIMES (2), la facilité et la rapidité avec laquelle ces tumeurs se généralisent.

C'est également pour cela sans doute que dans près de 20 % des cas a été rencontré une importante infiltration oedémateuse.

Des infiltrats inflammatoires, d'importance variable d'ailleurs ont été remarqués dans plus de 22 % des cas. Il faut noter à ce propos que la différence est nette entre les infiltrats lymphoplasmocytaires des mélanomes malins et les polynucléaires que l'on trouve dans certaines tumeurs pigmentaires infectées. Dans le premier cas l'aspect est assez caractéristique des mélanomes malins, dans le second il s'agit de lésions associées pouvant parfaitement se voir dans des tumeurs bénignes.

Nous avons d'autre part remarqué que les fibres élastiques abondantes (quoique modifiées, fragmentées, épaissies) dans nombre de mélanomes bénins, disparaissent dans tous les cas où se constitue un mélanome malin.

Cependant, il est un dernier phénomène sur lequel il convient d'insister et qui est représenté par l'imprégnation du stroma par la mélanine. MASSON (11) l'a longuement décrite dans son ouvrage consacré aux Tumeurs Humaines. Elle dépend

de plusieurs facteurs :

- le plus important est bien entendu la capacité de la tumeur à fabriquer du pigment ;
- il faut aussi que ce pigment puisse "s'échapper" des cellules qui l'ont élaboré. MASSON parle de la fonction glandulaire des mélanocytes mais ce n'est là qu'une hypothèse. Par contre, il est sûr que la mélanine est fréquemment libérée dans le stroma et même les tissus environnants par la nécrose des cellules élaboratrices. Cette nécrose peut être liée au métabolisme de la tumeur ou bien provoquée artificiellement par un traitement aux rayons X. De toutes façons la mélanine peut dès lors,

- s'accumuler dans le stroma, non seulement dans les espaces intercellulaires mais dans les cellules conjonctives elles-mêmes qui deviennent des mélanophores. Nous avons insisté précédemment sur la différence entre les grains fins, uniformément dispersés dans le cytoplasme, formant un léger nuage, des mélanocytes, et les grains plus grossiers, en mottes parfois volumineuses des mélanophores. Ce dernier aspect n'est d'ailleurs pas spécifique des mélanophores. Il appartient à la mélanine dès lors qu'elle se trouve en dehors des cellules élaboratrices.

- passer dans la circulation générale, étape dans l'élimination par les reins dans les urines. De cela aussi nous avons parlé précédemment.

- être drainée par les lymphatiques dans les ganglions tributaires du mélanome. Ces derniers noircissent, témoignant à distance de l'activité mélanogénétique de la tumeur. Signalons au passage que cette libération de pigment peut se faire à partir de mélanocytes normaux : l'exemple classique en est la réticulose lipo-mélanique, mais on l'a observée aussi à l'occasion de radiothérapies pour cancer du col utérin, nécrosant les mélanocytes normaux des tissus voisins et entraînant l'imprégnation par la mélanine des ganglions de la région.

METASTASES DES MELANOMES MALINS

Fréquence générale :

Il en fut constaté dans 48 mélanomes malins de notre matériel, 18 chez l'homme, 30 chez la femme. Cette proportion de près de 50 % est donc assez élevée, surtout si on la compare à celles que publient certains auteurs (dans ses résultats BUCHANAN (3) relève seulement 5 métastases sur 26 cas). Cependant d'une façon générale les mélanomes malins sont connus pour leur pouvoir métastatique élevé.

Il existe à cela plusieurs explications. Deux au moins apparaissent plausibles. D'une part il faut songer à l'abondante vascularisation de certains mélanomes. Ces capillaires nombreux, dilatés, sans paroi propre parfois, pouvant aller jusqu'à former de véritables lacunes sanguines, sont comme le remarque BIMES, emminemment favorables à la dissémination métastatique. D'autre part, nous avons dit précédemment comment la transformation maligne des mélanocytes leur faisait perdre le plus souvent leur forme stellaire, leurs prolongements anastomosés ou intriqués, leur position solide et fixe dans l'épiderme, au milieu des cellules malpighiennes. Cela explique que les mélanocytes tumoraux malins constituent des tumeurs remarquables par leur très faible cohérence et par conséquent susceptibles d'essaimer facilement.

Délais d'apparition :

Sur les 48 métastases de notre matériel, 14 apparurent en 6 mois, 12 en 1 an, 13 en 2 ans, 6 en 3 ans, 1 en 4 ans. On remarque que plus de 80 % d'entre elles se révélèrent dans les 2 ans qui suivirent l'apparition du cancer.

Localisation :

Les métastases ont été retrouvées, par ordre de fréquence :

- dans les ganglions tributaires de la tumeur primitive : 13 cas auxquels il faut ajouter les cas où lors de l'intervention initiale il fut pratiqué un curage de ganglions où l'histologie révéla des métastases ;
- dans la peau (plus précisément dans le derme, recouvert alors par un épiderme généralement intact) : 11 cas ;
- dans les autres territoires ganglionnaires : 6 cas ;
- dans le foie et les poumons : 5 cas chacun ;
- puis viennent le tissu osseux (3 cas), le système nerveux et l'intestin (2 cas chacun), la vésicule biliaire (1 cas) ;
- enfin dans 4 cas apparurent rapidement des métastases généralisées. Signalons que c'est le cancer qui se métastase le plus fréquemment à la vessie, que les mélanomes malins de l'oeil métastasent préférentiellement dans le foie.

Ces résultats se recoupent avec ceux de plusieurs auteurs. ACKERMAN (1) en particulier, dans les 12 protocoles de mélanomes malins qu'il relève parmi 22 000 autopsies effectuées dans les hôpitaux de WASHINGTON, retrouve une adénopathie métastatique dans tous les cas. 9 protocoles signalent une atteinte des poumons et du foie, ce dernier pesant dans 2 cas plus de 5 kgs. Sont également intéressés par les métastases :

- le coeur (7 fois) et il s'agit souvent d'une atteinte pancardique ;
- la peau et l'intestin (surtout l'iléon) dans 6 cas ;
- les reins et la rate dans 5 cas ;
- les surrénales dans 4 cas ;
- la thyroïde dans 4 cas ;
- le tissu osseux dans 4 cas.

De l'ensemble de ces cas, autopsiques ou non, il ressort que les voies de propagation métastatique des mélanomes malins cutanés sont avant tout lymphatiques. Mais la généralisation se fait également très fréquemment par voie sanguine.

Aspect macroscopique :

Il dépend évidemment de la localisation. Cependant il est souvent facile de faire le diagnostic étant donné la connaissance que l'on a de la tumeur primitive et souvent le caractère pigmenté de sa métastase. Pourtant ce dernier élément n'est pas obligatoire même si le mélanome primitif est abondamment pourvu de mélanine. Cela confirme que la mélanogénèse ne dépend pas seulement du métabolisme des mélanocytes mais aussi de leur environnement, des conditions dans lesquelles leur sont apportés les matériaux nécessaires. La consistance de la métastase est souvent relativement molle, "pulpeuse" dit MASSON, en particulier par rapport à la dureté des ganglions infiltrés de mélanine mais non métastasés. Enfin, le volume de la métastase, est-il besoin de le dire, ne dépend absolument pas de celui de la tumeur primitive. Signalons une particularité intéressante : il y a très souvent une différence de coloration entre un mélanome malin et ses métastases qui peuvent être soit hyper soit hypochromiques par rapport à la tumeur primitive.

Aspect microscopique :

Là encore des variations considérables peuvent se voir entre le mélanome et sa métastase. Sans parler des différences de pigmentation, l'aspect cytologique et architectural peut changer du tout au tout. On a observé des mélanomes achromiques totalement indifférenciés, diagnostiqués seulement sur l'examen de la métastase, celle-ci étant pigmentée et de structure caractéristique. Cependant dans l'ensemble, les cellules métastatiques sont de plus petite taille, plus régulières. Les aspects pseudo-épithéliomateux sont beaucoup plus fréquent encore, ainsi que les structures endocrinoïdes.

Dans le foie, les cellules métastatiques peuvent remplacer cellule par cellule les éléments de la travée hépatique, rendant difficile le diagnostic différentiel avec le cancer primitif du foie.

Les récidives :

Par rapport aux métastases cutanées, elles présentent plusieurs différences importantes.

- outre leur localisation, à l'endroit même de l'exérèse, c'est-à-dire dans la région où était apparue la tumeur primitive, alors que par définition la métastase cutanée se fait à distance,
- elles semblent représenter, non pas comme les métastases un processus différent parce que devant s'adapter à des conditions différentes, mais plutôt une véritable "renaissance" de la même tumeur dans les mêmes conditions à partir des mêmes éléments que la précédente. Le mélanome malin primitif résultait d'une transformation profonde, d'une maladie du système mélanique. Après l'exérèse cette "maladie" persiste, aboutissant à la même tumeur.

- On conçoit dès lors que la récidive soit le plus souvent identique morphologiquement à la tumeur initiale : même pigmentation, mêmes cellules, même structure. L'intervention chirurgicale a fait disparaître le mélanome ; elle n'a rien pu contre l'état pathologique du tissu.

Dans notre matériel, le nombre total des récidives est de 26. Parmi elles, 9 apparurent en 6 mois, 5 en 1 an, 6 en 2 ans, 2 en 4 ans, 1 en 5 ans et 1 au-delà.

Signification pronostique des récidives et des Métastases :

Il semble que leur apparition soit de très mauvais pronostic puisque dans deux cas sur trois la mort est survenue dans les 6 mois qui suivirent. Remarquons cependant qu'à cet égard la récidive présente une signification plus redoutable encore que la métastase.

EVOLUTION DES MELANOMES MALINS

Durée d'évolution :

- 18,6 % des malades survécurent 6 mois ou moins de 6 mois ;
- 16,2 % survécurent entre 6 mois et 1 an ;
- le même pourcentage survécut entre 1 an et 18 mois ;
- 10,4 % des malades survécurent entre 18 mois et 2 ans ;
- 6,9 % d'entre eux survécurent entre 2 ans et 30 mois ;
- le même pourcentage survécut entre 30 mois et 3 ans ;
- 9,3 % survécut entre 3 et 4 ans ;
- enfin, 1 malade ne décéda qu'au bout de 5 ans, 5 au-delà (ces cinq malades étaient des femmes), 7 sont apparemment stabilisés actuellement (mais il faut préciser que sur ces derniers 4 ont eu leur cancer il y a moins de 18 mois).
- par ailleurs, il y eu 6 décès avant 5 ans pour maladies intercurrentes, 1 après 5 ans. Parmi ces 7 maladies, 4 n'ont pu être précisées. Sur les 3 restantes, nous relevons un infarctus du myocarde, un traumatisme cranien, une cirrhose éthylique. Il est vrai qu'aucune de ces causes de décès ne fut vérifiée par autopsie.

Il ressort de tous ces chiffres que plus de la moitié des malades (51,1 %) décédèrent 18 mois ou moins de 18 mois après l'apparition de leur mélanome malin. Nous sommes loins des résultats publiés par certains auteurs : BUCHANAN (3) pour ne citer que lui, obtient près de 70 % de survies supérieures à 5 ans chez des malades nullement sélectionnés.

D'autre part, si nous comparons l'évolution dans les deux sexes, il apparaît qu'elle est plus rapide chez la femme puisque cette évolution en 18 mois ou moins concerne 54,2 % des femmes contre 44,4 % des hommes. Pourtant les cinq survies supérieures à 5 ans furent observées chez des femmes.

Enfin rappelons l'influence défavorable de la gravidité sur l'évolution des mélanomes malins puisque dans les 2 cas de notre matériel ayant présenté cette particularité, l'évolution a été foudroyante durant moins de 6 mois.

Appréciation du pronostic :

Ses éléments, outre le dernier point que nous venons d'évoquer sont le degré de pigmentation, le caractère différencié ou non des cellules, la présence ou l'absence d'ulcération. Nous avons en effet établi une comparaison entre l'évolution et ces différents éléments. Or :

- parmi les mélanomes totalement achromiques, plus de 53 % eurent une évolution égale ou inférieure à 6 mois. Ce pourcentage tombe à moins de 20 % parmi les mélanomes malins pigmentés. De même en groupant ensemble les mélanomes malins achromiques et les mélanomes malins très peu pigmentés (ou partiellement achromiques), on constate que 51,6 % des cas survivent 1 an ou moins, chiffre qui tombe à 38,8 % avec les mélanomes malins pigmentés.

- parmi les mélanomes malins dont les cellules présentent un aspect indifférencié, 47,6 % ont une évolution qui ne dépasse pas 6 mois, alors que ce chiffre tombe à 11,3 % parmi les mélanomes malins bien différenciés (il est vrai que ce critère reste d'appréciation assez subjective).

- enfin parmi les mélanomes malins ulcérés, la proportion de cas dont la durée d'évolution n'excède pas 1 an est de 46,6 %.

Ces trois éléments apparaissent donc précieux dans l'établissement du pronostic, leur constatation semblant de mauvais augure quant à la survie du malade.

Pourtant, si nous évaluons en pourcentage les cas où il y a eu concordance entre l'évolution d'une part, le pronostic histologique basé sur ces critères d'autre part, nous constatons :

- que cette concordance n'est retrouvée que dans 35,8 % des cas,
- qu'il y a eu au contraire une discordance plus ou moins accentuée entre l'évolution réelle et le pronostic histologique dans 64,1 % des mélanomes malins, soit dans la grande majorité des cas.

Ce qui nous amène à nuancer quelque peu notre confiance en la valeur des trois éléments précédemment définis.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL DES MELANOMES MALINS.

1 - Macroscopiquement.

- le diagnostic est relativement moins difficile quand on a la notion d'un mélanome bénin préexistant et qu'il s'agit de juger de sa transformation. Nous avons parlé en détail de ce problème précédemment. Rappelons que :

- le noircissement de la tumeur
- l'augmentation de sa surface et de son volume
- l'apparition de phénomènes inflammatoires non liés à une surinfection
- l'ulcération, le saignement au contact, la survenue de petites tumeurs filles au pourtour, sont autant de signes de cancérisation, d'ailleurs rarement tous réunis. La survenue d'un seul d'entre eux doit attirer l'attention, surtout s'il s'agit d'une modification
 - rapide
 - intéressant un mélanome non pilaire des membres inférieurs, du pied en particulier, chez une femme jeune ;
 - se produisant après un traumatisme de quelque nature qu'il soit.

- le problème est plus ardu quand manque cette notion de mélanome bénin antérieur. Certes la différence est théoriquement bien nette entre

- d'une part les lentigos, semblables à des lentilles, multiples, plans ou légèrement saillants, à bords nets et réguliers, à surface lisse où les verrues molles peu volumineuses, arrondies et sessiles, de couleur souvent claire, à surface à peine irrégulière.

- et d'autre part les mélanomes malins de forme saillante et irrégulière, de couleur noire, ulcérés, ayant plus de 2 centimètres de diamètre, fréquemment suintants ou même saignants, volontiers prurigineux, s'accompagnant de phénomènes inflammatoires et parfois d'adénopathie satellite

Mais souvent l'aspect de la lésion est beaucoup moins caractéristique. Il faut dès lors s'attacher aux nuances suivantes :

- certes le mélanome malin peut se présenter comme une petite tache à peine saillante, mais alors ses contours sont souvent irréguliers, ou bien s'estompent graduellement, la couleur est très noire. Il peut être prurigineux ou douloureux ;
- les mélanomes malins sont plus fréquemment pigmentés ou même hyperpigmentés (44 %) que les mélanomes bénins (33 %). On peut cependant remarquer la tendance hémorragique des mélanomes malins achromiques, leurs ulcérations larges et nombreuses. Mais le diagnostic différentiel n'est plus alors à établir par rapport aux mélanomes bénins mais aux autres tumeurs malignes ;
- alors que 64 % des mélanomes bénins présentent une forme régulière, 53,5 % des mélanomes malins ont au contraire un aspect très irrégulier. Souvent leur coloration n'est pas homogène.
- la majorité des mélanomes malins ont un diamètre compris entre 1,5 et 2 centimètres, c'est-à-dire nettement plus que la moyenne des mélanomes bénins (41 % d'entre eux ont 1 centimètre de diamètre ou moins). Cependant même parmi les mélanomes malins peu volumineux, on remarque qu'ils font davantage corps avec la peau que la limite de la lésion n'est pas nette, l'infiltration la rendant imprécise. En somme même lorsqu'au dehors le volume de la tumeur est réduit, la palpation reconnaît dans le tissu une importante

extension. Cependant là encore il est de nombreuses exceptions.

2 - Microscopiquement : nous distinguerons là

- des indices cytologiques :

- 1 - polymorphisme cellulaire
- 2 - grande taille des cellules
- 3 - tendance à l'anaplasie
- 4 - position excentrique du noyau
- 5 - "inclusions intra nucléaires"
- 6 - chromatine disposée radiairement autour du nucléole
- 7 - mitoses nombreuses, souvent monstrueuses
- 8 - surcharge pigmentaire

- des indices histologiques :

- a - une fois de plus le polymorphisme structural des mélanomes malins
- b - la présence de zones de jonction
- c - la présence de thèques intra épidermiques nombreuses et effectuant une migration vers la surface de l'épiderme
- d - l'ulcération
- e - la nécrose
- f - la riche vascularisation
- g - la présence d'infiltrats inflammatoires lymphoplasmocytaires.

Ces signes aussi bien cytologiques qu'histologiques sont ceux qui nous ont semblé les plus importants parmi ceux que nous avons détaillés dans le cours du chapitre. Ils se recoupent à peu près avec ceux de la plupart des auteurs, en particulier COUPERUS et RUCKER (4) (voir tableau ci-joint)

Il va de soi que parmi ces caractéristiques

- les unes sont précieuses pour différencier mélanomes bénins et malins. Elles représentent des critères de malignité susceptibles d'être retrouvés dans beaucoup de cancers et nullement spécifiques des mélanomes malins ;
- les autres, moins nombreuses, permettent de qualifier la tumeur de pigmentaire : ainsi les signes 6, b, c et dans une certaine mesure 1, 4, 5 et a.

CRITERES DE MALIGNITE
selon
COUPERUS et RUCKER
(cités par DUPERRAT)

CRITERES DE PREMIERE IMPORTANCE

- 1 - réaction inflammatoire du derme
- 2 - fréquence des mitoses
- 3 - cellules mononuclées à noyaux monstrueux
- 4 - polymorphisme cellulaire
- 5 - grand volume de toutes les cellules
- 6 - migration tumorale dans l'épiderme
- 7 - mitoses dans l'épiderme

CRITERES DE SECONDE IMPORTANCE

- 1 - profusion du pigment
- 2 - hyperchromie des noyaux
- 3 - groupement alvéolaire
- 4 - activité jonctionnelle
- 5 - cellules multinuclées
- 6 - exagération des nucléoles
- 7 - allongement des rete pegs
- 8 - ulcération
- 9 - ségrégation des cellules tumorales.

Mais à cet égard la présence de pigment est un élément décisif. En son absence, étant donné le polymorphisme de certains mélanomes malins, la confusion sera possible avec

- un histiocytome
- un sarcome fibroblastique
- une tumeur sudoripare
- un ganglioneurome.

Comme nous l'avons dit, lorsque la morphologie conduit à de tels rapprochements le diagnostic peut devenir absolument impossible sans l'aide des méthodes histochimiques et biochimiques.

Il est un cas pourtant où ce critère de la pigmentation paraît en défaut, c'est celui des tumeurs cutanées pigmentées mais non mélaniques, en particulier l'épithélioma baso-cellulaire pigmenté. Selon BIMES (2) ce dernier se reconnaît cependant aisément : "la taille petite et uniforme des cellules néoplasiques, leur disposition palissadique en bordure d'un stroma spécialement dense qui souligne les contours des cordons épithéliaux sont des faits trop caractéristiques pour justifier une longue hésitation même lorsque la pigmentation du parenchyme tumoral et du stroma est considérable".

Au total, même si parfois le diagnostic différentiel des mélanomes malins pose des problèmes difficiles, rares sont les cas où les méthodes biochimiques et histochimiques venant compléter les renseignements cliniques et les données morphologiques, l'identification reste malgré tout impossible. Si l'examen microscopique est parfois insuffisant à lui seul, il constitue toujours par contre un élément important de la discussion.

En résumé, les mélanomes malins qui, dans notre matériel représentent 39 % de tous les mélanomes, 1,4 % de toutes les tumeurs malignes et 13,2 % des cancers cutanés, atteignent beaucoup plus souvent les femmes que les hommes (7 femmes pour 3 hommes) et se localisent par ordre de fréquence aux membres inférieurs, à la tête et au cou, au tronc, aux membres supérieurs.

Macroscopiquement le mélanome malin typique est une tumeur saillante et irrégulière, de plus de 2 centimètres de diamètre, noire, ulcérée résultant dans 65 % des cas de la transformation rapide d'un mélanome bénin préexistant.

Histologiquement il existe des structures pseudo-épithéliomateuses à cellules polyhédriques (18 % des cas), pseudo-endocriniennes. Mais la majorité des mélanomes malins sont polymorphes. Ces tumeurs qui intéressent le plus souvent à la fois le derme et l'épiderme présentent des thèques intra épidermiques qui sont un bon signe de malignité. Parmi les lésions associées il faut relever essentiellement l'ulcération et la nécrose.

Le stroma des mélanomes malins est souvent richement vascularisé ; l'oedème, les infiltrats inflammatoires lymphoplasmocytaires y sont fréquents ; par ailleurs, il peut être abondamment imprégné de mélanine.

Les métastases des mélanomes malins ont un ordre de fréquence élevé. Elles se font surtout dans les ganglions puis dans la peau, les autres localisations étant plus rares. Leur morphologie tant macroscopique que microscopique est très variable, alors qu'au contraire les récidives sont en général semblables à la première tumeur.

La durée d'évolution n'excède pas 18 mois pour 51 % de nos malades mais nous verrons dans le chapitre consacré à la thérapeutique qu'en la matière les résultats sont étroitement dépendants des méthodes de traitement. Par ailleurs on peut dans une certaine mesure évaluer le pronostic en se basant sur le caractère indifférencié des cellules, l'absence de pigmentation, la présence d'ulcération, ces trois éléments étant de signification péjorative.

Les éléments du diagnostic différentiel sont macroscopiquement la forme irrégulière, la couleur noire, le diamètre plus grand, l'ulcération des mélanomes malins, microscopiquement leur polymorphisme, la position excentrique du noyau, les inclusions intranucléaires, les zones de jonction, les thèques intra épidermiques.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ACKERMAN L.V.
Malignant melanoma of the skin. Clinical and pathologic analysis of 75 cases.
Am. J. Clin. Path.
1948, 18, 8, 602-624
- 2 - BIMES C.
Histopathologie des naevo carcinomes cutanéomuqueux.
B.A.F.E.C. 1953, n°4, 481-528
- 3 - BUCHANAN R.N.
A clinical study of malignant melanomas
Arch. of Dermat. 1961, 83, 447-458
- 4 - COUPERUS M. and RUCKER R.C.
Histopathological diagnosis of malignant melanoma.
A.M.A. Arch. Dermat. and Syph.
1954, 70, 199-216.
- 5 - DUESBERG J.P. et LAVIGNE J.
Considérations sur 98 cas de mélanomes malins. IX^e congrès des Dermatologistes de Langue française. LAUSANNE Juin 1956.
- 6 - DUPERRAT B.
 - Les mélanomes malins (étude clinique)
Revue du Praticien 1957 n°9 925-936
 - Précis de Dermatologie
PARIS Maloine édit. 1959
 - Etude anatomo-clinique des naevi mélaniques cutanés chez l'adulte.
Dans les tumeurs noires de la peau
7-22
L'expansion édit. PARIS 1962
 - Le panaris mélanique (étude basée sur 14 cas personnels)
Sem. Hôp. PARIS 1962, 38, 5, 304-313

7 - DUPONT A.

Remarques sur quelques images histologiques observées dans des mélanomes malins
Bull. Soc. franç. Dermat. et Syph.
1935,42, 1293-1306.

8 - HURIEZ Cl., LAGACHE G., LAGACHE P., BENOIT M.
et DEVULDER B.

Le naevo carcinome au début, problèmes posés par son diagnostic et son traitement dans les Tumeurs noires de la peau
63-74 L'expansion editeur PARIS 1962

9 - LUND H.Z. and KRAUS J.M.

Melanotic tumors of the skin
in Atlas of Tumor Pathology
Published by Armed Forces Institute of Pathology 1962.

10 - MASCARO J.M. et PREAUX J.

Les mélanomes
France Médicale 1962,6, 257-279

11 - MASSON P.

Tumeurs humaines
Maloine PARIS 1956

12 - MENCACCI P.

Considérations sur un mélanome malin du palais
Boll. Mal. Orecch.
1956,74,3, 285-294

13 - MIESCHER H.

- Ueber Klinik und Therapie der Melanome
Arch. Derm. Syph. (Berl.)
1955,200, 215-238
- 9è congrès des Dermatologistes de
Langue française LAUSANNE Juin 1956.

14 - NOGUER-MORE S.

Notre expérience sur les mélanomes cutanés malins
IXè congrès des Dermatologistes de
Langue française
LAUSANNE Juin 1956.

15 - PACK G.T.

A clinical study of pigmented nevi and
melanomas

in Biology of Melanomas

NEW-YORK Acad. Sc. 1948,4, 52-70

16 - RAVEN R.W.

Problems concerning melanoma in man
in Pigment Cell Growth

NEW-YORK Academic Press 1953, 121-137.

17 - TRAMIER G.

Les mélanomes

Arch. Méd. Gén. et Trop.

1958,35,1, 1-39.

ETUDE DES
MELANOMES NON CUTANES

MELANOMES DE L'OEIL : ce sont les plus fréquentes tumeurs de l'oeil (ils représentent 10 % de notre matériel).

1 - Mélanomes du tractus uvéal : ce dernier comprend, rappelons-le la choroïde, le corps ciliaire (procès ciliaires et muscles ciliaires) et l'iris

Introduction : comme pour les mélanomes cutanés, nous distinguerons :

- des mélanomes bénins (eux-mêmes à différencier des taches pigmentaires, "freckles" des anglo-saxons, si fréquentes en particulier dans l'iris). Selon certains auteurs, les mélanomes bénins seraient présents dans environ 50 % des yeux normaux. C'est dire que leur retentissement sur le fonctionnement de l'oeil ne dépend que de leur taille. Dans certains cas celle-ci peut s'accroître progressivement, obligeant à l'intervention. On découvre alors à l'histologie une structure tout-à-fait identique à celle des mélanomes bénins cutanés, à ceci près que bien entendu manquent les points de repère habituels à ces derniers, c'est-à-dire épiderme et couche basale. De sorte que parfois le diagnostic différentiel peut être difficile à faire avec un mélanome malin.

- des mélanomes malins : ils apparaissent surtout à la fin de l'âge adulte et sont exceptionnels avant la puberté. D'autre part ils sont rarissimes chez les Noirs, comme d'ailleurs tous les mélanomes de l'oeil. Enfin, rappelons ici que les plus récents travaux ont démontré l'origine neuro-ectodermique des mélanocytes de la choroïde. Nous reviendrons dans le chapitre consacré à l'histogénèse, sur cette importante question.

a) Mélanomes malins de la choroïde : il est rare qu'ils soient diffus. Le plus souvent, leur point de départ est localisé. Par leur développement progressif, ils soulèvent la rétine sans l'infiltrer, formant peu à peu une sorte de pyramide noire faisant saillie dans le corps vitré. Puis ce dernier est complètement envahi par la tumeur qui peut alors gagner l'orbite ou s'étendre le long du nerf optique. La rétine sus-jacente est oedémateuse, montrant même souvent des lésions dégénératives. Quant à la tumeur elle-même, elle est identique à un mélanome malin cutané. On retrouve les cellules épithélioïdes, fusiformes, et surtout ce polymorphisme qui est l'apanage des mélanomes malins. Il y a de nombreux foyers de nécrose, les mitoses sont fréquentes et souvent anormales. La pigmentation est variable mais elle est généralement intense.

Il semble qu'il soit possible de se baser sur la forme des cellules dans l'évaluation du pronostic plus sûrement qu'avec les mélanomes malins cutanés. Selon la classification de CALLENDER, nous opposerons donc aux tumeurs à cellules fusiformes et à disposition fasciculée dont la mortalité est basse (33 %) toutes les autres tumeurs à cellules épithélioïdes ou polymorphes en particulier, dont la mortalité est très élevée (82 %).

b) Mélanomes malins de l'iris : ils sont plus rares que les précédents (10 % environ de tous les mélanomes du tractus uvéal). Leur point de départ est généralement situé sur la face antérieure de l'iris et leur développement se fait vers l'angle de la chambre antérieure de l'oeil. C'est dire que le glaucome constitue une complication fréquente de cette forme ainsi que l'apparition d'hémorragies dans la chambre antérieure de l'oeil.

c) Mélanomes malins du corps ciliaire : ils sont un peu plus fréquents que les précédents. Cependant il est parfois difficile de les individualiser. Leur développement progresse vers l'iris ou la choroïde, de telle sorte qu'on peut confondre les 3 formes. La structure histologique de ces mélanomes de l'iris et du corps ciliaire est identique à celle des mélanomes malins de la choroïde. Tout au plus les aspects épithéliomateux sont-ils plus fréquents permettant un pronostic plus souvent favorable.

2 - Mélanomes malins de la sclérotique et de la cornée : ils sont exceptionnels et leur structure est identique à celles qui ont été décrites précédemment.

3 - Mélanomes malins de la rétine et du nerf optique : le cas de la rétine est particulier en ce qu'elle comporte une couche de mélanocytes placés côte à côte et constituant un véritable épithélium, exemple unique dans l'organisme. Cependant les mélanomes développés à partir de l'épithélium pigmenté de la rétine sont fort rares, ainsi que ceux du nerf optique. Ces tumeurs ont une structure histologique tubulaire. Leur pigmentation est très variable, généralement plus faible que celle des mélanomes de la choroïde.

MELANOMES DU SYSTEME NERVEUX CENTRAL : Ils se développent à partir des mélanocytes des méninges. Les cellules pigmentaires sont en effet assez nombreuses dans les méninges, quoiqu'elles soient dispersées. Statistiquement, selon tous les auteurs, il n'existe pas de différence sensible dans les fréquences de localisation : le cerveau, le tronc cérébral et la moelle épinière sont à peu près également atteints.

Selon l'endroit du système nerveux où se développe la tumeur, les signes cliniques ne seront pas les mêmes. Dans notre matériel on note dans un cas des céphalées intermittentes, des vertiges, des troubles psychiques, l'ensemble évoquant plutôt un ramollissement cérébral, dans un second cas un syndrome de la queue de cheval, dans un troisième cas des crises épileptiques.

La pigmentation de ces tumeurs est le plus souvent très intense, leur donnant une couleur noire goudronneuse. Elles peuvent être volumineuses et atteindre la taille d'une mandarine. Leur structure microscopique n'offre absolument rien de particulier par rapport aux mélanomes malins cutanés. L'examen histologique de l'un de nos cas, assuré par L. FRUHLING, est ainsi rédigé : "il s'agit bien comme vous le pensez, d'une tumeur mélanique maligne généralement à éléments fuso-cellulaires, plus rarement à éléments épithélioïdes. Le mélanocancer est très richement pourvu de pigments, souvent visibles sans réaction histochimique. Néoplasme activement envahissant. S'il est démontré qu'il n'existe pas de localisation primitive, cutanée ou oculaire, on peut admettre une origine primitive méningée, comme cela se voit parfois dans les méninges de l'encéphale".

C'est là en effet le principal problème quand on constate un mélanome malin situé dans le système nerveux central : est-il primitif ou secondaire. Cette dernière éventualité existe dans notre matériel puisque sur les trois cas qui nous ont été obligeamment communiqués par Messieurs les Professeurs JANNY et MONTRIEUL, deux représentent des tumeurs secondaires. Quant au troisième, le diagnostic de mélanome malin primitif ne peut qu'être évoqué. Il manque la vérification nécropsique, qui constitue en la matière, la seule preuve véritablement décisive.

MELANOMES MALINS DES MUQUEUSES : nous nous sommes rangés pour ce paragraphe, aux conceptions exposées dans l'important travail de Y.GUERRIER et R.ORIOL (les mélanomes malins primitifs en O.R.L.)

1 - Muqueuses O.R.L. : ce sont les plus fréquemment atteintes par les mélanomes malins. Il est possible de distinguer les localisations suivantes :

- fosses nasales et sinus : elles sont connues depuis longtemps (VIENNOIS a publié un cas en 1872). Elles représentent, selon les statistiques entre 40 et 50 % de tous les mélanomes situés dans le domaine O.R.L. Le point de départ est le plus souvent la cloison du nez et les cornets. L'évolution, fréquemment rapide, se fait à la fois vers les cavités qui sont obstruées par la tumeur, et vers la profondeur avec destruction de la muqueuse et du tissu osseux sous-jacent. L'extension à l'orbite et à l'oeil n'est pas rare.

- lèvres et cavité buccale : ces localisations sont également assez fréquentes (2^e rang dans les localisations O.R.L.) sauf pour la langue (4 cas publiés dont 1 par Y.GUERRIER et R.ORIOL). Dans les mélanomes malins gingivo-palatins, la tumeur se développe dans 30 % des cas sur une zone précédemment pigmentée. D'autre part l'évolution est ici particulièrement rapide et défavorable.

- amygdales : une dizaine de cas ont été publiés. Là encore les auteurs signalent souvent la préexistence d'une pigmentation anormale, suivie d'une évolution très rapide.

- le pharynx, le larynx, la parotidè peuvent également être exceptionnellement atteints.

- signalons enfin l'existence de mélanomes malins de l'oreille, soit oreille externe, soit oreille moyenne.

Rappelons que pour notre part, notre matériel comporte 2 cas de mélanomes malins des fosses nasales. Par ailleurs la structure histologique de ces tumeurs ne présente aucune différence notable avec celle des mélanomes malins cutanés. Il en sera de même pour tous ceux que nous allons encore citer.

2 - Mélanomes malins des muqueuses du tube digestif.

- l'oesophage : plus de 20 cas de mélanomes malins primitifs de l'oesophage ont été publiés dans la littérature mondiale, mettant ainsi un terme aux discussions portant sur l'existence ou l'absence de mélanocytes dans la muqueuse oesophagienne. On note fréquemment dans les antécédents des notions d'oesophagite traumatique (rétrécissements cicatriciels). L'évolution, très rapide, aboutit à l'obstruction du conduit, à l'envahissement de la muqueuse puis des tissus péri-oesophagiens, à l'extension aux poumons et à distance au métastases lymphatiques et sanguines (foie, cerveau, poumons).

- autres localisations digestives : le problème est quelque peu différent car il s'agit en général de tumeurs secondaires. Citons l'exemple dans notre matériel de cet homme opéré d'un mélanome malin du dos et atteint moins de 3 mois plus tard d'une métastase à l'intestin grêle avec syndrome occlusif (voir photo).

D'autre part nous avons dans notre matériel un cas de mélanome malin de la vésicule biliaire. La pièce opératoire comportait plusieurs petites tumeurs sessiles ou pédiculées à sommet noirâtre dont l'histologie confirme la nature pigmentaire. Mais il semble qu'il s'agissait bien d'une tumeur secondaire puisque fut retrouvée la notion de l'exérèse, deux ans auparavant, d'un mélanome de la cuisse gauche accompagné d'une adénopathie inguinale gauche et surtout suivi 1 an plus tard d'une récurrence ayant nécessité une nouvelle exérèse.

3 - Autres localisations : citons encore :

- les mélanomes primitifs du vagin : moins de 10 cas ont été publiés jusqu'à ce jour. Nous avons précédemment discuté des problèmes concernant le cyto diagnostic des mélanomes dans cette localisation.
- les mélanomes malins des bronches : là encore, il s'agit le plus souvent de tumeurs secondaires. Il n'existe que deux cas publiés de mélanomes malins primitifs du poumon.

QUATRIEME PARTIE

FORMES PARTICULIERES

FORMES PARTICULIERES

Nous envisagerons successivement dans ce chapitre :

- Les mélanomes juvéniles
- Les mélanomes malins de l'enfant et du nouveau-né
- Les naevi bleus
- Les mélanomes malins multiples
- Les mélanodermies.

LES MELANOMES JUVENILES.

Ils furent individualisés par Sophie SPITZ (10) en 1948. Mais déjà auparavant, on avait remarqué l'évolution particulièrement favorable de certains "mélanomes malins" de l'enfant. C'est là d'ailleurs une première définition possible de cette forme : il s'agit d'une tumeur apparaissant chez l'enfant avant la puberté, ayant l'aspect morphologique d'un mélanome malin mais que l'évolution fait ranger dans le cadre des tumeurs bénignes. Nous allons maintenant reprendre afin de les compléter, les différents termes de cette définition :

1 - L'âge : selon DUPERRAT, le plus grand nombre apparaît entre 3 et 8 ans. Il n'y aurait qu'un seul cas congénital. Cependant ALLEN (1) cite 2 cas de mélanomes juvéniles de l'Adulte, chez des hommes de 28 et 42 ans, DUPERRAT (3), DUVERNE et PRUNIERAS (4) ont eu l'occasion d'examiner des cas apparus chez des sujets de 20 ans, 24 ans, 19 ans. La puberté ne constitue donc pas une limite d'âge absolue et le terme de mélanome juvénile qu'a consacré l'usage n'est pas toujours conforme à la réalité. Enfin, ils apparaissent avec une égale fréquence dans les deux sexes.

2 - L'aspect macroscopique : ils sont très souvent dépourvus de pigment. Leur couleur la plus fréquente est le rose. DUPERRAT (3) les décrit comme des saillies bombées, lisses, rondes ou ovales, du volume d'un grain de mil à celui d'un haricot ou d'une datte, roses ou rouges le plus souvent, parfois jaunâtres ou chamois plus rarement gris ardoise. C'est dire qu'elles sont souvent confondues avec d'autres tumeurs cutanées bénignes, verrues ou papillomes. Pourtant il n'est pas rare qu'elles soient ulcérées en surface. Elles siègent surtout à la face. En général elles ne sont pas douloureuses.

3 - L'aspect histologique

- les lésions sont situées à la jonction dermo-épidermique, et ont tendance à descendre vers le derme à la différence, remarque DUPERRAT, des naevi banaux de l'enfant, qui restent très superficiels.

- l'épiderme est souvent intact. Toutefois, nous l'avons dit, il peut être ulcéré en surface ; Il peut également montrer un certain degré d'hyperkératose. Cependant la modification essentielle, comme le signale S.SPITZ (10), concerne la couche basale de l'épithélium malpighien : celle-ci est en quelque sorte dissociée par la présence de cellules volumineuses à cytoplasme éosinophile, contenant parfois de faibles quantités de pigment. Comme l'a écrit de KERMADEC (6), chaque cellule est munie d'un "gros noyau en rapport avec l'abondance du cytoplasme, contenant de volumineux nucléoles, mais il n'y a cependant pas disproportion entre la dimension des nucléoles et celle des noyaux. La chromatine est finement divisée". Ces cellules sont disposées soit en groupe soit isolément dans la couche basale. Leur forme est généralement polyhédrique par pression réciproque.

- dans le derme on note trois sortes de lésions :

- des cellules semblables à celles que nous venons de décrire, mais qui peuvent être cette fois allongées ou même fusiformes ;

- des éléments beaucoup plus volumineux encore, comportant plusieurs noyaux souvent périphériques, siégeant sous l'épiderme, de forme ronde ou ovale. Ces cellules géantes ont un peu "l'aspect de cellules de TOUTON, d'autant qu'elles peuvent présenter des vacuoles évoquant des inclusions graisseuses.

"Leur cytoplasme est acidophile, parfois granuleux, elles sont habituellement dépourvues de pigment". (de KERMADEC : 6)

- enfin, il existe un infiltrat inflammatoire lympho plasmocytaire à la périphérie de la lésion.

L'oedème est souvent très important dans le derme comme dans l'épiderme où il dissocie parfois les cellules malpighiennes. On remarque souvent l'abondance et le large diamètre des vaisseaux sanguins ce qui explique la couleur rose ou rouge de nombreux mélanomes juvéniles.

L'ensemble est parfois très impressionnant et l'étude de Sophie SPITZ (10) a permis de diagnostiquer "a posteriori" de nombreux cas étiquetés au départ mélanomes malins. Ainsi WORINGER (11) sur 7 cas ainsi diagnostiqués chez des enfants de 4 à 10 ans, n'a retrouvé après coup qu'une seule évolution maligne : les 6 autres étaient des mélanomes juvéniles.

4 - Diagnostic différentiel : tout se ramène donc au problème suivant : comment établir nettement la différence entre un mélanome juvénile et un mélanome malin. C'est ce que nous envisagerons au paragraphe suivant mais précisons immédiatement que le plus souvent le diagnostic est assez facile, reposant sur :

- la grande taille des cellules en général, la présence des cellules géantes multinuclées ;
- l'éosinophilie du cytoplasme ;
- l'aspect du noyau, clair, finement réticulé, à nucléole bien visible ;
- la forme des cellules, polyhédriques ou fusiformes, disposées en cordons entrecroisés

et subissant une diminution de taille, une maturation, en allant de la superficie vers la profondeur (PRUNIERAS). L'aspect est donc fréquemment caractéristique et DUPERRAT, dans une étude portant sur 15 cas n'a relevé qu'un diagnostic difficile.

LES MELANOMES MALINS DE L'ENFANT ET DU NOUVEAU-NÉ

Les avis divergent en ce qui concerne leur fréquence, en raison bien entendu de l'existence des mélanomes juvéniles. Il est certain, répétons-le que de nombreux mélanomes ont été étiquetés malins alors qu'en fait il s'agissait de mélanomes juvéniles. C'est ainsi que Mc WHORTON et WOOLNER (8), effectuant une revue de la littérature mondiale, trouvent seulement 18 cas certains de mélanomes malins chez l'enfant. Dans leur propre matériel qui comporte 172 cas, ils dénombrent :

- 149 "naevi" pigmentaires
- 7 "naevi" bleus
- 11 mélanomes juvéniles
- et seulement 5 mélanomes malins.

Il semble donc que ces formes soient relativement exceptionnelles.

Morphologiquement il n'existe pas de différence avec le mélanome malin de l'adulte. Il s'agit dans la presque totalité des cas de mélanomes composés. On retrouve les thèques montant vers la surface de l'épiderme, l'association d'hyperkératose et de papillomatose, l'ulcération de l'épiderme, l'invasion du derme par des cellules volumineuses, irrégulières, polymorphes, l'oedème et les infiltrats lymphoplasmocytaires les vaisseaux nombreux et dilatés

Diagnostic différentiel entre mélanome malin et mélanome juvénile.

Nous rapportons ici (voir ci-joint) un tableau de DUPERRAT, qui présente l'avantage de résumer clairement la question.

MELANOME JUVENILE

- intégrité de l'épiderme
- nulle tendance à l'ulcération
- maturation cellulaire en allant vers la profondeur
- assez monomorphe
- noyaux assez semblables entre eux
- chromatine en réseau assez régulier

ETUDE DES NUCLEOLES DIFFICILE ET ASSEZ DECEVANTE

- mitoses assez peu nombreuses, normales
- les cellules sont toujours indépendantes
- peu de signe de souffrance nucléaire
- cellules géantes se rapprochant du type TOUTON
- pigment pauvre
- intégrité des lymphatiques

NAEVO-CARCINOME

- propagation à la fois vers le haut et vers le bas
- tendance à l'amincissement de l'épiderme et à l'ulcération
- anaplasie complète
- grand polymorphisme : cellules endocrinoïdes, cellules sarcomatoïdes etc.
- noyaux boudinés, monstrueux, bourgeonnants
- chromatine en grenaille grossière : signe important

- mitoses parfois nombreuses et souvent atypiques
- présence de cellules filles, jointives, en amas
- signes de souffrance nucléaire : pycnose, condensation etc.
- cellules géantes, par fusion de cellules naeviques monstrueuses
- pigment parfois profus
- présence parfois d'embolies lymphatiques(maître symptome).

Dans : Le mélanome juvénile
(mélanome de Sophie SPITZ)

Par B. DUFRERAT.

Il va de soi que ces signes ne sont pratiquement jamais tous réunis. En définitive, dans certains cas difficiles, seule l'évolution viendra trancher. En attendant, le problème, angoissant, aura été de fixer l'attitude thérapeutique devant cette lésion de nature indéterminée.

LE NAEVUS BLEU : cette variété s'individualise à la fois par son aspect macroscopique et microscopique.

- macroscopiquement il s'agit simplement d'une tache bleu sombre ou gris ardoise. La peau est intacte à cet endroit.

- microscopiquement pourtant, il s'agit bien d'une tumeur et non d'une simple accumulation pigmentaire. Mais elle est située dans le derme profond : la partie superficielle de ce dernier et l'épiderme la recouvrent, d'où cette teinte bleutée, foncée, dont nous venons de parler.

Ainsi, il existe une nette démarcation entre d'une part l'épiderme absolument normal et le derme superficiel, dépourvu de tout mélanocyte tumoral, et d'autre part la prolifération elle-même, que MASSON (7) décrit ainsi : "sur coupes argentées, le tissu naevique paraît ne comporter que des cellules pigmentées, les unes bipolaires à extrémités ramifiées en prolongements plus ou moins longs et sinueux, les autres globuleuses ou grossièrement étoilées.

"Les cellules bipolaires sont inégalement pigmentées et leur pigment est de forme variable. Dans les unes il enfume régulièrement le cytoplasme de granules extrêmement fins, dans les autres il est plus irrégulier, en mottes. Dans d'autres ainsi que dans les grosses cellules globuleuses, il est toujours grossier et encombre le cytoplasme au point de masquer le noyau. Il est clair que ces grosses cellules remplies de mélanine floculée sont des mélanophores et que les cellules à granules fins et réguliers sont des mélanoblastes, mais entre ces types extrêmes il existe tant de formes intermédiaires que l'identification précise de toutes les cellules pigmentées est loin d'être toujours possible.

D'un autre côté, les cellules rameuses envahissent avec une certaine prédilection les adventices vasculaires où elles se mêlent à des mélanophores globuleux".

Au total, le naevus bleu se caractérise par sa position profonde dans un derme peu modifié si l'on excepte la présence de mélanophores, par l'intégrité de l'épiderme qui le recouvre, par la morphologie des mélanocytes qui le constituent. Ajoutons que presque toujours il s'agit d'une tumeur bénigne : les évolutions défavorables de naevi bleus sont de l'avis de tous les auteurs, véritablement exceptionnelles (6 cas retrouvés par ALLEN et SPITZ).

Par ailleurs, le naevus bleu est l'équivalent chez l'adulte de la tache mongolique que présentent dans la région sacrée, certains nouveaux-nés de race jaune : "tous ces éléments, à la quantité près, sont identiques à ceux que l'on observe dans la tache mongolique". (MASSON)

MASSON a également individualisé une variété assez rare, qu'il nomme "neuro-naevus", et où il distingue trois structures associées :
 - en surface "une infiltration du derme par des mélanoblastes de type dit "mésenchymateux...
 - en profondeur, des cellules fusiformes "donnant l'impression d'un sarcome fibroblastique" ;
 - un névrome plexiforme.

Toutefois, nous verrons plus loin les réserves qu'il convient de faire à propos du concept de neuro-naevus.

LES MELANOMES MALINS MULTIPLES : il s'agit de plusieurs foyers cancéreux apparus simultanément le plus souvent dans la même région du corps. Cette variété se définit bien entendu par rapport aux métastases cutanées, celles-ci étant recouvertes par un épiderme intact. Mais cette différence est parfois un peu théorique : dans le cas de tumeurs filles constatées autour du mélanome malin primitif (11,8 % des cas dans notre matériel) il est difficile de déterminer s'il

s'agit de mélanomes malins multiples ou de métastases constituées très rapidement à partir de la tumeur primitive.

LES MELANODERMIES.

Nous avons insisté précédemment sur la différence qui existe à notre avis entre les mélanoses qui sont des surcharges pigmentaires en général, s'exprimant surtout par l'élimination de pigments dans les urines, et les mélanodermies qui sont plus précisément des surcharges pigmentaires cutanées. Comme il n'est pas question de revenir sur des termes consacrés par l'usage, nous nous contenterons ici de ranger dans le groupe des mélanodermies :

- la mélanose de DUBREUILH ;
- la mélanose de RIEHL ;
- l'acanthosis nigricans

que nous étudierons successivement. Quant à la mélanodermie de la maladie d'ADDISON, nous en avons parlé dans un chapitre précédent et nous n'y reviendrons pas.

1 - la mélanose de DUBREUILH (2) se définit comme une surcharge pigmentaire cutanée, associée à une prolifération de mélanocytes, dont l'évolution se fait souvent vers la cancérisation.

Atteignant en général le sujet âgé, siégeant surtout à la face, cette lésion se présente comme une nappe brun-noirâtre, à contours irréguliers, de taille variable ayant tendance à s'accroître peu à peu. Histologiquement deux éléments sont associés :

- un mélanome siégeant dans la zone dermo-épidermique, se développant principalement vers la surface de la peau, formant des thèques parfois nombreuses et volumineuses. Il existe souvent une papillomatose de l'épiderme avec hyperkératose. De son côté le derme présente fréquemment des infiltrats lympho-plasmocytaires
- une surcharge pigmentaire assez intense touchant à la fois l'épiderme et le derme mais

prédominant dans ce dernier où l'on trouve de nombreux mélanophores.

L'importance relative de ces deux éléments varie avec le stade évolutif de la lésion :

- au début c'est la surcharge pigmentaire qui est au premier plan
- puis la prolifération de mélanocytes s'accroît et surtout se transforme, prenant des caractères de malignité.

4. L'évolution est très fréquemment défavorable : on peut considérer la mélanose de DUBREUILH comme une lésion pré-cancéreuse, ainsi que la définissait d'ailleurs l'auteur lui-même (mélanose circonscrite pré-cancéreuse).

2 - la mélanose de RIEHL (9) : à la différence de la précédente, cette lésion n'est pas localisée mais au contraire très diffuse, prédominant à la face mais pouvant s'étendre aux membres supérieurs et aux autres régions du corps. Il s'agit d'une pigmentation gris sale, ardoisée où le grattage détermine une trainée farineuse (RIEHL : 9).

Histologiquement on observe un amincissement de l'épiderme contrastant avec un certain degré d'hyperkératose. Le derme sous-jacent comporte des mélanocytes et surtout des mélanophores remplis de grains de mélanine. Ces derniers siègent en très grand nombre dans le derme et l'épiderme.

L'évolution de cette lésion, dont la pathologie reste mystérieuse, est assez rapide et toujours favorable. On n'a signalé aucun cas de cancérisation.

3 - l'acanthosis nigricans : cette lésion, très fréquente chez le chien (acanthose pigmentaire marginée) est exceptionnelle chez l'homme. Elle associe une pigmentation cutanée à une hyperkératose avec papillomatose épidermique, siégeant dans les régions des plis du

corps et pouvant s'étendre aux muqueuses buccales et génitales. Elle tire son intérêt de son association très fréquente chez l'adulte avec un cancer digestif. C'est pour cette raison que, peu redoutable en elle-même, cette lésion a une signification défavorable.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ALLEN A.C.
 - . Juvenile melanomas and malignant melanomas
Surg. Gynec. and Obst. 1957 104:753-7
 - . Juvenile melanomas of children and adults and melano carcinomas of child
Arch. of Derm. 1960 82 325-335
- 2 - DUBREUILH M.W.
 - De la mélanose circonscrite précancé-
reuse
Ann. de dermat. et Syph.
1912 3 pp. 129-151 et 205-230
- 3 - DUPERRAT B.
 - . Le mélanome juvénile
Bull. Soc. franç. dermat. et Syph.
1955 62 500-504
 - . Le mélanome juvénile (mélanome de
Sophie SPITZ)
IXè congrès des Derm. et Syph. de
langue française. LAUSANNE Juin 1956
p.109
 - . La mélanose circonscrite précancé-
reuse de DUBREUILH. Etude histologique
Ann. Dermat. et Syph.
1962 89 319-332
- 4 - DUVERNE J. et PRUNIERAS M.
 - . 3 cas de mélanomes juvéniles
Bull. Soc. franç. dermat. et Syph.
1956 63 259-265
 - . mélanome juvénile et mélanome malin
IXè congrès des Dermatologistes de
langue française LAUSANNE Juin 1956
 - . DUVERNE, TOGNET, MOUNIER, COUDERT et
PRUNIERAS.
Mélanose généralisée congénitale mor-
telle chez un nourrisson. Discussion
du diagnostic
IXè congrès des Dermatologistes de
langue française LAUSANNE Juin 1956.

- 5 - GRUPPER C. et TUBIANA R.
Mélanome juvénile de SPITZ ou pseudo-
mélanome
Bull. Soc. franç. dermat. et Syph.
1955 62 300-302
- 6 - KERMADEC Y. de
Mélanomes de l'enfant
Thèse PARIS 1956 n°129
- 7 - MASSON P.
Tumeurs humaines
Maloine Edit. PARIS 1956
- 8 - Mc WHORTER H.E. and WOOLNER L.B.
Pigmented nevi, juvenile melanomas
and malignant melanomas in children.
Cancer 1954 7 564-585
- 9 - RIEHL G.
Zur Kenntniss des Pigmentes im
menschlichen Haar.
Arch. Derm. u. Syph.
1884 11 33-39
- 10 - SPITZ S.
Melanomas of childhood
Am. J. Path. 1948 24 591-609
- 11 - WORINGER E.
A propos du mélanome juvénile de
SPITZ
Bull. Soc. franç. dermat. et Syph.
1955 62 n°5 pp. 531-534.

CINQUIEME PARTIE

HISTOGENESE DES MELANOMES

HISTOGENESE DES MELANOMES

INTRODUCTION

Les controverses concernant cette question sont aussi anciennes que nos connaissances sur les mélanomes. Elles ont abouti à des prises de position très fermes, à des opinions apparemment inconciliables et aussi, il faut bien le dire à une grande confusion dans les esprits. C'est pourquoi il nous a paru nécessaire de rester très schématique dans notre exposé et surtout d'éviter tout parti pris dans l'examen des différentes hypothèses.

Nous avons donc été amenés à adopter le plan suivant :

LES PRINCIPALES THEORIES EN PRESENCE

- 1 - Théories mésenchymateuses
- 2 - Théorie épidermique
- 3 - Théorie neuro-ectodermique

TENTATIVE D'INTERPRETATION D'ENSEMBLE

- 1 - Origine embryologique des mélanocytes
- 2 - Histogénèse des mélanomes.

LES PRINCIPALES THEORIES EN PRESENCE.

1 - Théories mésenchymateuses : il n'est pas une mais plusieurs théories mésenchymateuses. Toutes reposent sur la conception selon laquelle les mélanocytes sont des cellules d'origine mésodermique. Les principaux défenseurs de cette idée furent KOLLIKER (9), ERHLMANN (6), GOLDBERG, VILTER (18), RIBBERT (13). Ce dernier, confondant mélanocytes et mélanophores groupa ces deux catégories de cellules sous le nom de chromatophores et fit de ceux-ci des éléments de nature mésenchymateuse. D'autres auteurs firent dériver les mélanocytes des endothéliums sanguins ou lymphatiques. Certains assimilent bien les mélanocytes à des éléments satellites nerveux mais attribuent à ceux-ci une nature neuro-endothéliale et par conséquent mésodermique.

On peut objecter à l'encontre de ces différentes hypothèses que la nature mésodermique des mélanocytes est contredite par toutes les études expérimentales consacrées à ce sujet, ainsi que nous le verrons plus loin, que jamais d'autre part il n'a été possible d'établir l'existence de mélanocytes dans le derme ou l'hypoderme en dehors de la pathologie tumorale. Nous avons insisté précédemment sur la situation strictement épidermique des mélanocytes normaux, toujours au-dessus de la basale.

Les meilleurs arguments des deux théories suivantes seront d'ailleurs autant de critiques à ces hypothèses, peu admises aujourd'hui, de la nature mésenchymateuse des mélanocytes.

2 - Théorie épidermique : ce fut tout d'abord l'hypothèse de UNNA (17) auquel on doit le concept de "cellule naevique". MASSON (11) lui-même adopta cette façon de voir avant de mettre au point la théorie neuro-ectodermique.

Et aujourd'hui encore bon nombre de pathologistes, en particulier Anglo-Saxons, restent attachés à cette conception dont ALLEN (1) est le principal défenseur.

Selon ces auteurs, il n'y a pas de différence de nature entre les cellules malpighiennes de l'épiderme et les mélanocytes. Bien plus, ces derniers résulteraient d'une modification des cellules épithéliales. De sorte que les mélanomes ne seraient autres que des tumeurs épithéliales, des épithéliomas ayant la capacité de synthétiser la mélanine. A partir de l'épiderme la prolifération s'étendrait soit vers le haut, formant des thèques, soit vers le bas, envahissant secondairement le derme. La pratique des coupes en séries montrant la progression des lésions à partir de l'épiderme, la majorité écrasante de cas où l'on observerait des modifications épidermiques manifestement antérieures aux autres lésions, parce que plus accentuées, plus anciennes, sont autant d'arguments aux yeux des tenants de cette hypothèse. D'autre part, ainsi que le fait remarquer ALLEN (1), dans certaines taches pigmentaires, tout se passe comme si, dans une couche donnée de l'épiderme, sur 100 cellules, 75 devenaient pigmentaires. Aucun changement n'étant constaté quant à l'épaisseur de cette couche, aucune cellule ne s'étant déplacée en dehors de la couche, il semble logique d'en déduire que les mélanocytes représentent une transformation in situ de cellules épithéliales.

Cet argument est à rapprocher de celui qui repose sur la positivité de la dopa-réaction dans d'autres cellules que les mélanocytes, en particulier dans des cellules malpighiennes. Enfin il est indéniable qu'il y a une ressemblance entre les mélanomes et quelques tumeurs épithéliales. ALLEN (1) fait remarquer que la similitude entre certains "naevi" de jonction du mamelon et la maladie de PAGET, est parfois telle qu'elle peut être la cause d'une erreur

de diagnostic entraînant une mammectomie injustifiée. L'auteur déclare connaître également des cas de "naevi" de jonction d'autres régions du corps ayant été étiquetés "PAGET extra-mammaires".

Il faut cependant remarquer que jamais on ne constate dans les mélanomes de métaplasie malpighienne ni de globe corné, ni aucune trace de kératine ce qui est étrange pour des "tumeurs épithéliales". De plus cette théorie ne rend pas compte des relations indiscutables existant entre le système nerveux et le système mélanique. Elle va enfin à l'encontre des résultats expérimentaux obtenus dans les recherches sur l'origine embryologique des mélanocytes, ainsi que nous l'exposerons plus loin.

3 - Théorie neuro-ectodermique : MASSON (11) en fut, est-il besoin de le dire le principal défenseur. Le fait que cet auteur consacra au problème trente cinq ans de travaux presque incessants exposés en de multiples publications, l'intérêt incontestable de certains arguments invoqués par lui, expliquent la large audience dont bénéficie cette théorie. Elle est aujourd'hui admise par la plupart des pathologistes, et certains même lui attribuent la valeur d'une acquisition définitive.

MASSON met tout d'abord à part les "tumeurs épithéliales où les mélanoblastes jouent un rôle de comparse" et qu'il qualifie d'épithéliomas pigmentés (cette prise de position est importante puisque plus tard, se contre-disant lui-même, il tire prétexte de la présence de mélanocytes dans les "ganglioneuromes sympathiques mélanogènes" et dans certains neurofibromes pour les ranger dans le cadre des mélanomes).

Il en vient ensuite aux tumeurs pigmentaires proprement dites "où les mélanoblastes se comportent en constructeurs associés ou exclusifs". Parmi elles il distingue bien entendu des tumeurs bénignes et des tumeurs malignes ou "mélanoblastomes". Mais surtout il les sépare en deux catégories :

- dans la première catégorie il range les tumeurs dont "les mélanoblastes ont les caractères des mélanoblastes dits mésenchymateux". Ces éléments selon lui "sont associés à une prolifération névromateuse ou neuro-fibromateuse dont ils naissent. Ils ne participent pas à la structure de la tumeur comme comparses occasionnels mais comme dérivés de ses éléments propres".

- dans la seconde catégorie, "ce sont les mélanoblastes épidermiques qui se multiplient". Selon MASSON, "leur prolifération est tantôt pure, au moins en apparence (taches pigmentaires), tantôt combinée à une prolifération névromateuse tactile....".

Nous allons donc examiner avec MASSON les tumeurs classées par lui dans les deux catégories.

a) Première catégorie : les tumeurs seraient constituées par des mélanoblastes en situation dermique, mais néanmoins d'origine neuro ectodermique puisque issues du syncytium de SCHWANN. Elles comprendraient :

- des ganglioneuromes sympathiques mélanogènes ainsi nommés par l'auteur parce qu'ils seraient constitués de nerfs amyéliniques parsemés de cellules ganglionnaires et présentant surtout des éléments schwanniens nettement pigmentés. Selon MASSON lui-même ces tumeurs seraient rares, observées dans la choroïde et surtout dans la peau.

- des neurofibromes mélanogènes où l'auteur "retrouve tous les éléments habituels des neurofibromes : tronculs nerveux neuro-fibromateux, substitution au derme d'un tissu fasciculé

comportant un syncytium de SCHWANN rétifforme mêlé de cellules étoilées endoneuroïdes, ça et là, plus ou moins nombreuses, des formations corpusculaires à structure spiralee et feuilletée ; le tout mêlé de mélanoblastes allongés et rameux uniformément enfumés de pigment". L'auteur précise plus loin que "ce sont les cellules de SCHWANN encore syncytiales qui sont mélanogènes".

- des naevi bleus constitués par un "tissu naevique" sous forme "d'un ou de plusieurs amas très riches en cellules pigmentées" entouré d'un derme qui serait normal si ce n'étaient ses cellules chargées de mélanine. MASSON fait la différence parmi tous ces éléments entre les mélanophores "remplis de mélanine flocculée" et les "mélanoblastes", à "granules fins et réguliers". Il établit une analogie entre le naevus bleu et la tache mongolique et surtout, plus loin, ajoute : "si, d'autre part, on examine une coupe de naevus bleu, après avoir détruit son pigment par son oxydant approprié, on ne peut qu'être frappé par ses analogies structurales avec celles d'un neurofibrome".

"Et l'idée d'une origine nerveuse des mélanoblastes bleus s'impose bien davantage encore si l'on étudie un neuro-naevus bleu".

- le "neuro-naevus bleu" est donc ensuite étudié très en détail par MASSON. Il y distingue "trois structures associées :

"en surface et latéralement, sous un épiderme normalement pigmenté une infiltration du derme par des mélanoblastes de type dit mésenchymateux, identiques à ceux d'un naevus bleu banal.

"en profondeur, un tissu formé de longues cellules parallèles entre elles et groupées en faisceaux larges ou étroits, anastomosés entre eux et orientés en tous sens et donnant l'impression d'un sarcome fibroblastique.

"un névrome plexiforme constitué par un entrelacs à larges mailles de nerfs volumineux, et dont les nombreuses branches se perdent dans le tissu sarcomatoïde".

Plus loin, MASSON précise que "ces nerfs comportent un nombre anormal de noyaux schwanniens et parmi ces derniers, un nombre plus ou moins considérable appartient à des cellules à caractères ambigus, à la fois schwanniennes et mélanogènes. Et dans certains points où le périnèvre manque de tels éléments se continuent sans interruption avec le tissu sarcomatoïde. Quant aux neurites, ils se dispersent par fascicules, puis individuellement, parmi les éléments sarcomatoïdes, dans les interstices desquels on peut les suivre".

MASSON conclut : "bref, les faisceaux sarcomatoïdes mélanogènes semblent provenir directement des éléments schwanniens du névrome. D'autre part on trouve toutes les formes de transition entre les éléments sarcomatoïdes et les mélanoblastes à type mésenchymateux qui auréolent la tumeur".

b) Deuxième catégorie : MASSON y distingue très nettement

- les taches mélaniques cutanées qui seraient "caractérisées avant tout par une pigmentation excessive de l'épiderme et du derme papillaire". "En somme", dit MASSON, l'épiderme naevique rappellerait un épiderme de nègre par la richesse de sa pigmentation. Il en diffère par l'irrégularité de cette pigmentation et par le nombre excessif des mélanoblastes".

Toujours selon ses propres termes, "les taches pigmentaires, et surtout celles qui présentent des thèques, sont la conséquence d'une prolifération des seuls mélanoblastes, prolifération excessive mais momentanée. On ne saurait les considérer comme des tumeurs mais entre elles et les mélanoblastomes véritables, la frontière est fort imprécise..."

- les neuro-naevi, où d'après MASSON, pourrait se constater systématiquement une stratification en deux couches :

- l'une superficielle, de cellules épithélioïdes

- l'autre profonde, de cellules allongées se disposant en faisceaux qu'il qualifie de neuroïdes.

- "ces deux étages, épithélioïde et fasciculé, sont raccordés l'un à l'autre par une région intermédiaire où se mêlent les deux formes cellulaires : de toute évidence, ils forment un tout continu".

MASSON ajoute trois arguments :

selon lui le "tissu naevique" n'est pas constitué de cellules mais il forme un syncytium. Et il y aurait une très grande similitude entre le "syncytium naevique" et le syncytium schwannien ;

"d'autre part, dans l'étage profond et dans l'étage intermédiaire on trouve en nombre variable des éléments naeviques, aplatis localement comme des feuilles (lames foliacées) et dont le cytoplasme étalé et mince est divisé en lames, plus minces encore et intercommuniquantes, par de délicates cloisons de collagène réticulé. Souvent, ces lames foliacées s'empilent les unes sur les autres et forment des édifices lamelleux comparables à des corpuscules de Wagner REISSNER : ce sont les corpuscules naeviques".

"enfin, à tous les étages, le tissu naevique est abordé par des filets nerveux myélinisés qui se ramifient, restent reconnaissables sur un certain trajet, perdent leur myéline et disparaissent dans le tissu naevique avec lequel ils se continuent (SOLDAN)" (15).

Au total, MASSON

- croit en l'origine neuro-ectodermique des "mélanoblastes" ;

- utilise cet argument ainsi que ce qui lui semble être des similitudes morphologiques pour

établir une parenté étroite entre "tissu naevique" et tissu schwannien ;

- en tire sa conception du "neuro-naevus", qui serait une prolifération mixte, à point de départ à la fois épidermique et schwannien.

c) Quant aux "mélanoblastomes" (mélanomes malins), parmi lesquels MASSON individualise des "naevo-cancers" leur histogénèse ne lui semble pas différente des tumeurs bénignes que nous venons d'énumérer.

TENTATIVE D'INTERPRETATION D'ENSEMBLE

Il nous semble que de la discussion précédente se dégagent deux questions essentielles :

1 - L'origine embryologique des mélanocytes est-elle bien neuro-ectodermique ?

2 - Doit-on admettre la participation du tissu schwannien à la constitution des mélanomes, le concept de "neuro-naevus" est-il valable ? En d'autres termes comment peut-on concevoir l'histogénèse des mélanomes ?

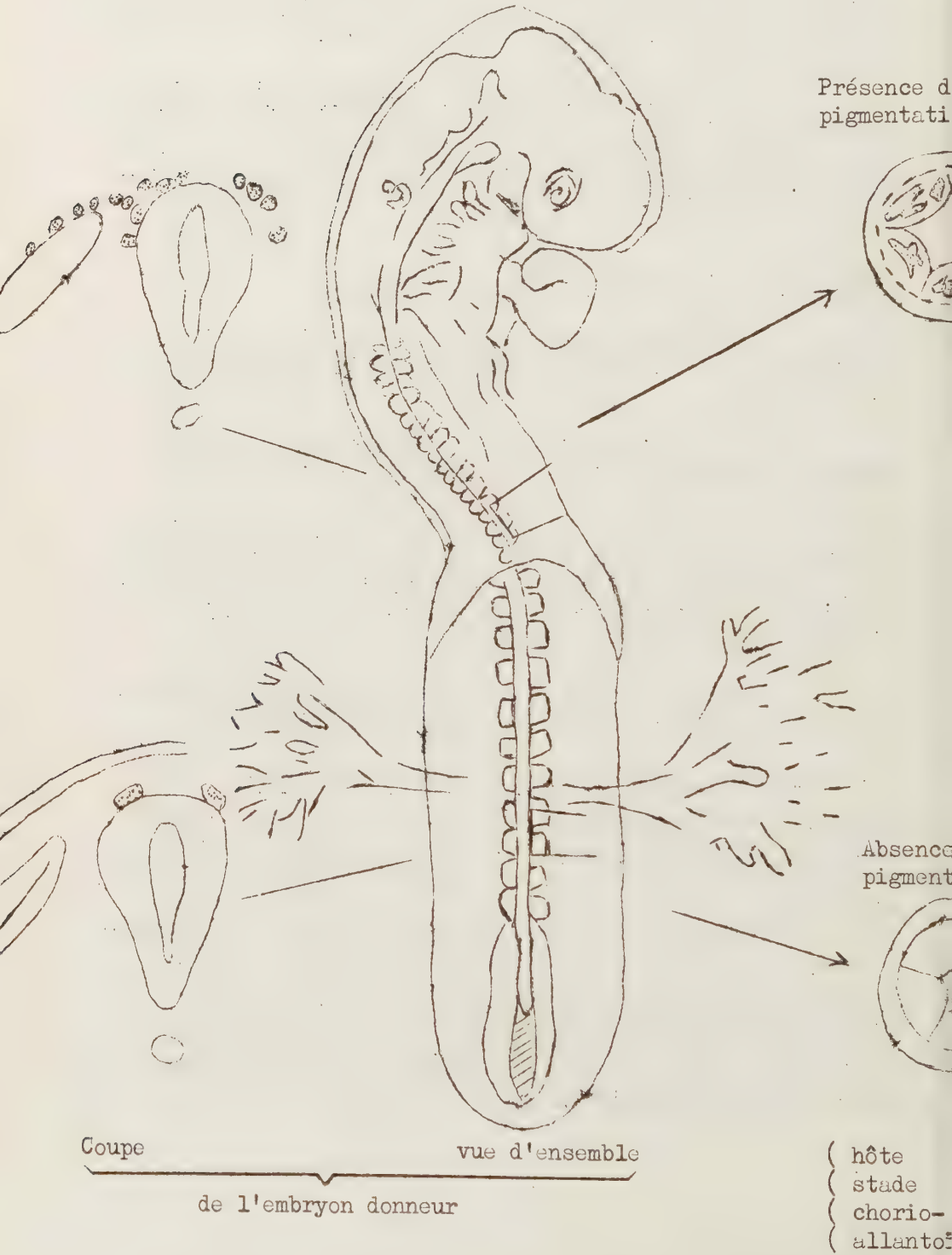
Nous allons tenter de répondre successivement à chacune de ces deux questions.

1 - Origine embryologique des mélanocytes : un nombre considérable de travaux concernant cette question ont été publiés. Citons entre autres DU SHANE (5) DORRIS (4), WILLIER (19), RAWLES (12), RIS (14).

Les recherches ont été effectuées chez les Amphibiens, les Poissons, les Oiseaux et les Mammifères. Dans tous les cas, quels que soient l'auteur et le matériel expérimental utilisé, les résultats ont été identiques, permettant de localiser l'origine des mélanocytes sur la crête neurale embryonnaire.

Schéma montrant les rapports existant entre le développement de la crête neurale du donneur et la formation de pigment chez l'hôte.

(d'après R I S)



Le principe consiste à prélever sur un embryon (de race pigmentée) un fragment de crête neurale que l'on greffe sur un hôte (de race non pigmentée).

L'apparition d'une pigmentation chez ce dernier est la preuve du rôle des cellules de la crête neurale du donneur dans l'apparition de cette pigmentation. Encore est-il nécessaire d'observer un certain nombre de précautions :

- il faut éliminer toute possibilité d'intervention du milieu ou de l'hôte lui-même. A cet égard, chez le poulet, l'embryon de LEGHORN blanche représente un excellent matériel. Rappelons en effet avec LEPORI (10) "que la couleur blanche du plumage représente un caractère récessif chez certaines races blanches de Poulets..." Cet auteur également démontre l'influence des milieux de culture synthétiques qui exaltent la pigmentation in vitro des explants de peau LEGHORN blanche.

- il faut tenir compte du grand pouvoir migrateur des cellules de la crête neurale. Chez les très jeunes donneurs, seule la région du tube neural a une influence sur la pigmentation. Chez les embryons plus âgés, les tissus voisins, et ce sur une surface de plus en plus grande, deviennent capables de produire des cellules pigmentaires.

Dans ces conditions, cette technique a permis d'établir avec certitude que ni l'ectoderme ni le mésoderme n'intervenaient dans la formation des mélanocytes ce rôle étant dévolu au tube neural (voir tableau ci-joint).

Encore toutes les parties de ce dernier n'ont-elles pas un égal pouvoir. Si l'on en greffe successivement la moitié dorsale puis la moitié ventrale, on constate que l'apparition de la pigmentation ne se fait qu'avec la moitié dorsale du tube neural (voir schéma).

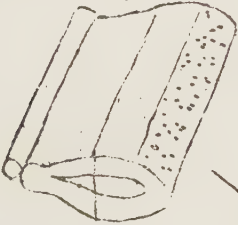
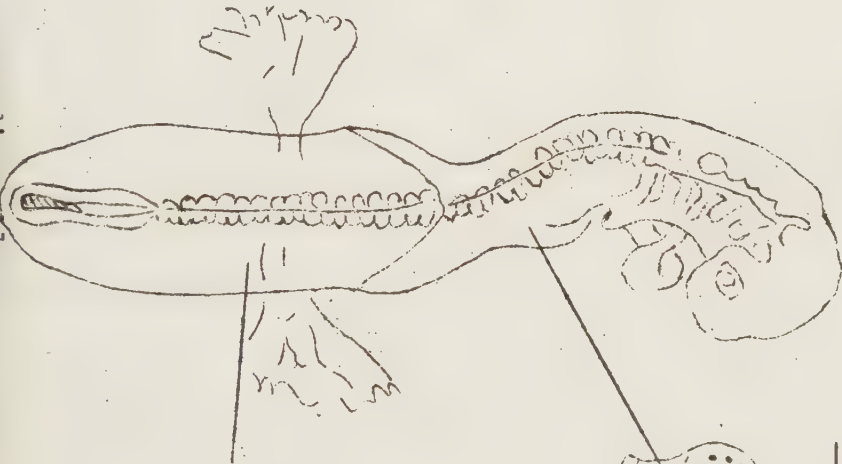
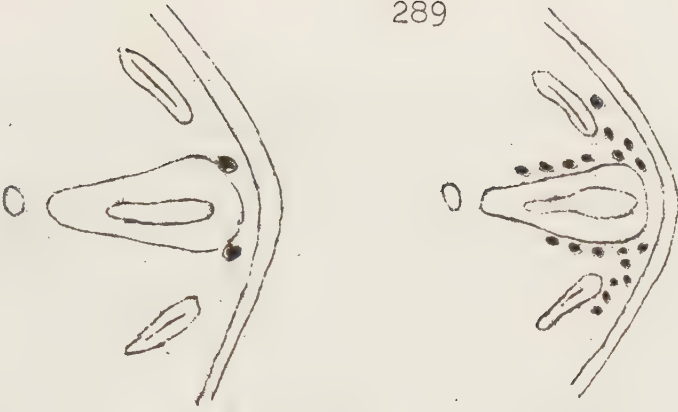
Embryon donneur Stade 10	Hôte Stade 20	Résultat sur l'hôte Stade 25
Prélèvement d'un fragment dorsal contenant ectoderme mésoderme	Pose de la greffe	Absence de pigmentation
contenant ectoderme mesoderme + tissu nerveux	Pose de la greffe	Présence de cellules pigmentaires
Embryon donneur Stade 13		Présence de cellules pig- mentaires (ré-
Prélèvement d'un fragment contenant ectoderme mésoderme	Pose de la greffe	sultat expliq par la migrat des cellules la crête neur le intervenue au stade 13)

D'après les travaux

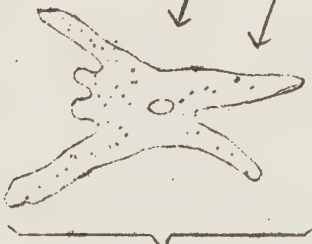
de HUMM et YOUNG (8)

Schéma montrant que seule la partie dorsale du tube neural
a une influence sur la pigmentation .

d'après R I S



pas de pigmentation



Pigmentation

Coupe

vue d'ensemble

oreille

De tels résultats, valables pour les mélanocytes de la peau et des muqueuses, le sont aussi pour les cellules pigmentaires de l'oeil qu'il s'agisse de la choroïde ou de la couche pigmentée de la rétine, comme le démontrent les travaux les plus récents. BRINI (3) résume ainsi un travail consacré au système pigmentaire de l'oeil : "des arguments, tirés surtout de l'histologie normale et pathologique, ont conduits plusieurs auteurs à supposer que le mélanoblaste de la choroïde tire son origine de la crête ganglionnaire chez les vertébrés supérieurs.

"D'autre part, des travaux expérimentaux ont montré que chez les Amphibiens, le pigment uvéal provient de la crête neurale. Chez les Oiseaux, RIS (14), utilisant la technique de la greffe coelomique, arrive aux mêmes conclusions. Mais il n'a observé que des mélanoblastes isolés, sans différenciation choroïdienne nette. "Des recherches analogues ont été entreprises en essayant d'obtenir une morphogénèse caractéristique de la choroïde.

"La greffe chorio-allantoïdienne, qui réduit au minimum les influences de l'hôte a semblé préférable à la greffe coelomique. On a utilisé, comme hôte, l'embryon de LEGHORN blanc, comme donneur la Poule d'Alsace noire.

"La vésicule optique, destinée à être greffée, est sectionnée très latéralement ; elle se trouve ainsi isolée complètement de l'ébauche du d'encéphale et de la crête ganglionnaire à son emplacement initial.

"Lorsque cette section est pratiquée avant le stade de 10 somites, le greffon se développe sans pigment choroïdien.

"Par contre, lorsqu'on coupe la vésicule à un stade ultérieur, la choroïde du greffon se pigmente abondamment.

"Or, on sait qu'au stade d'environ 10 somites, les cellules de la crête ganglionnaire commencent leur émigration.

"Ces résultats montrent que le pigment uvéal dérive de ces cellules".

Ces recherches aboutissent donc à des conclusions remarquablement concordantes et dans l'état actuel de nos connaissances il semble que nous puissions admettre l'origine neuro-ectodermique du système pigmentaire mélanique. Pour l'instant peu d'arguments vraiment sérieux peuvent être invoqués à l'encontre de cette façon de voir.

2 - Histogénèse des mélanomes : l'origine embryologique des mélanocytes étant précisée, il nous reste à savoir s'ils constituent à eux seuls les mélanomes ou si le syncytium de SCHWANN entre également dans la formation de ces tumeurs. C'est la question que nous posons au début de ce paragraphe : doit-on admettre la participation du tissu schwannien à la constitution des mélanomes, le concept de "neuro-naevus" est-il valable ? Pour répondre il est nécessaire de reprendre un par un les arguments de MASSON (11) tels que nous les avons précédemment exposés.

L'auteur décrit tout d'abord ce qu'il appelle les "ganglioneuromes sympathiques mélanogènes" constitués de nerfs amyéliniques, semés de cellules ganglionnaires et contenant de nombreux corpuscules tactiles. Surtout, le tissu tumoral serait très riche en cellules pigmentaires qui proviendraient du syncytium de SCHWANN. De même il soutient que dans les neurofibromes cutanés pigmentés, qu'il nomme "neurofibromes mélanogènes" ce sont les cellules de SCHWANN encore syncytiales qui sont mélanogènes". MASSON insiste également sur la similitude qu'il y aurait entre naevus bleu et neurofibrome, similitude qui s'accentuerait encore dans ce qu'il appelle les neuro-naevi bleus, où l'on trouverait "des cellules à caractères ambigus, à la fois schwanniennes et mélanogènes". Enfin, toujours selon la même conception, l'auteur distingue dans les mélanomes cutanés un étage superficiel, épithélioïde et un étage profond, fasciculé, qui serait d'origine schwannienne.

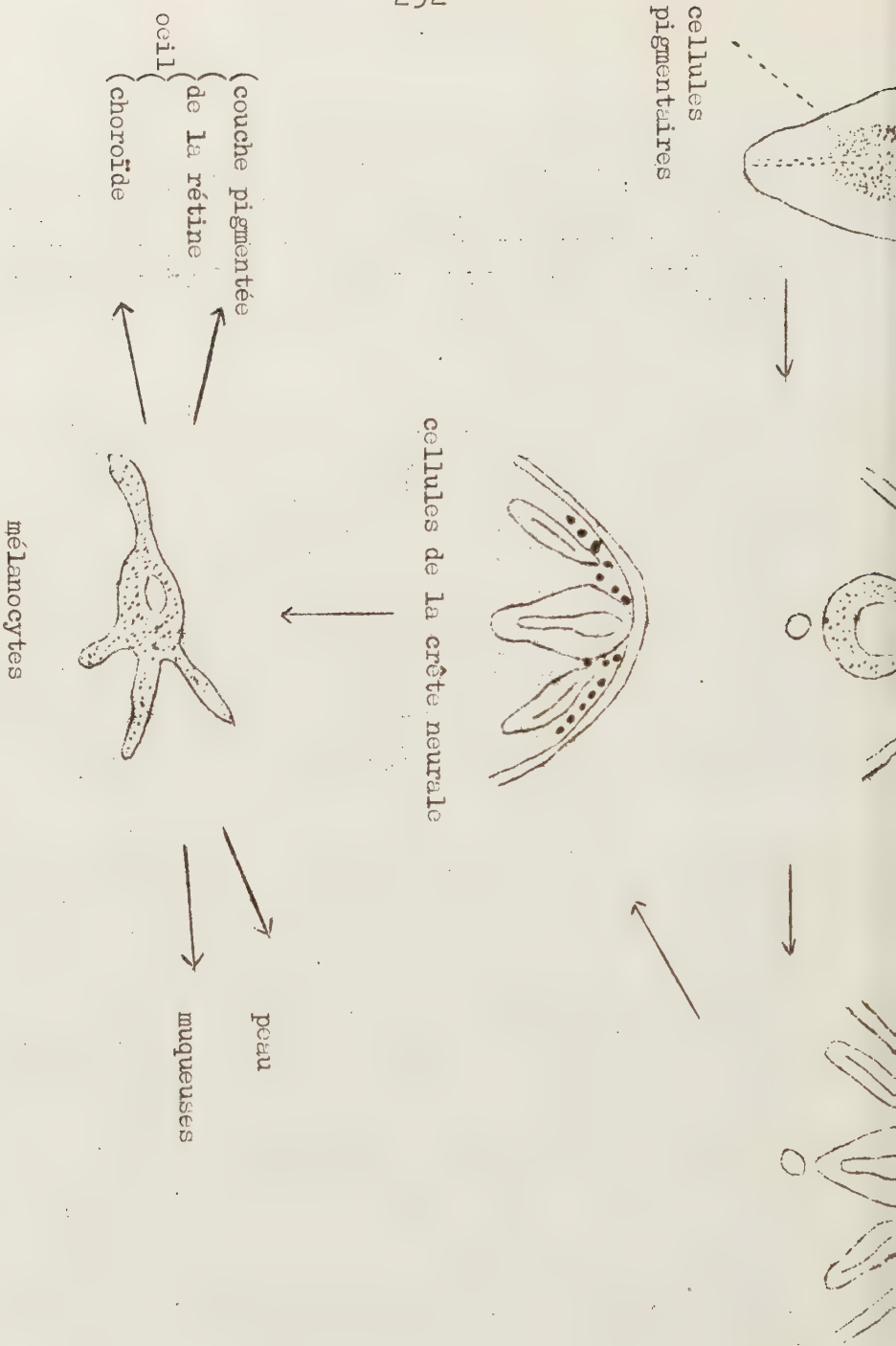


Schéma d'ensemble concernant l'origine
embryonnaire des mélanocytes

d'après R I S

En somme, MASSON assimile complètement les "mélanoblastes" qui se trouvent pathologiquement dans le derme profond à des éléments schwanniens auxquels il attribue la capacité de fabriquer du pigment. Il voit dans le "tissu naevique" un syncytium comme le tissu schwannien et en bref leur reconnaît une parfaite identité.

Or, cette opinion nous semble difficile à maintenir. Tout d'abord, pour que deux cellules puissent être assimilées l'une à l'autre, pour qu'on admette leur nature identique, il faut que certaines conditions soient remplies. Ainsi deux cellules voisines d'un tube rénal par exemple sont du même type, parce qu'elles ont en commun :

- leur origine embryologique
- leur localisation
- leur morphologie
- leur métabolisme
- leur fonctions dans l'organisme
- leur pathologie

On peut réellement dire alors qu'il s'agit des deux mêmes cellules. Cela n'est absolument pas le cas en ce qui concerne les mélanocytes et les éléments du syncytium schwannien :

- certes ils ont une origine commune, neuro-ectodermique ;
- mais la localisation dans l'organisme du système mélanique et des gaines de Schwann est fort différente ; il en est de même de leur rôle physiologique, du moins pour ce qu'on en connaît.
- contrairement à ce qu'assure MASSON leur morphologie est très dissemblable puisque le "tissu naevique" ainsi que l'a prouvé la microscopie électronique n'est jamais un syncytium comme le tissu schwannien mais bien un ensemble de cellules nettement individualisées par des membranes. Quant à la silhouette fusiforme de certains mélanocytes tumoraux elle rapproche

les mélanomes non seulement des proliférations schwanniennes mais également de la plupart des tumeurs conjonctives (d'où ce terme de mélanosarcome encore en honneur auprès de certains pathologistes). En réalité, il n'est pas possible de déduire la nature d'une tumeur de la seule silhouette de ses cellules. Nous songeons ici aux discussions qui eurent lieu à propos des épithélio-sarcomes par exemple, les différentes formes de passage entre les cellules rondes ou polygonales et les cellules fusiformes ayant donné naissance à de multiples interprétations.

- le métabolisme des mélanocytes n'a rien de commun avec celui du tissu schwannien et pour nous en convaincre il n'est que de prendre parmi de multiples exemples l'un des plus significatifs. Nous avons insisté dans le chapitre consacré à la biologie des mélanocytes sur les influences hormonales s'exerçant sur ces derniers. Les plus importantes sont celles de l'interméline qui favorise la dispersion des granulos pigmentaires et de l'A.C.T.H. qui agit sur la mélanogénèse proprement dite (mélanodermie de la maladie d'ADDISON). Citons encore la mélatonine, hormone épiphysaire à action inverse de celle de l'interméline, la thyroxine. Aucune de ces particularités n'est retrouvée à propos du tissu schwannien.

Il est vrai que parfois a pu être constatée dans ce dernier la présence de grains de mélanine avec dopa-réaction positive. Mais outre les réserves qu'il convient de faire quant à la valeur de cette méthode histochimique, nous avons vu qu'également les leucocytes, les cellules ganglionnaires ou musculaires striées pouvaient être dopa-positives. C'est aussi le cas des cellules malpighiennes où l'on trouve souvent des grains de mélanine ; certains auteurs s'étant servi de ce fait en faveur de la théorie épidermique, c'est MASSON lui-même qui a dénoncé la faiblesse d'un tel argument.

Enfin la présence de mélanocytes dans une tumeur n'est pas la preuve de sa nature mélanique. MASSON toujours a décrit la migration de mélanocytes dans certains épithéliomas mammaires et cutanés, où selon sa propre expression ils joueraient le rôle de comparses. De sorte qu'il est permis de se demander devant la fragilité des arguments invoqués, s'il convient de maintenir les "ganglioneuromes sympathiques mélanogènes" dans le cadre des mélanomes. Pour notre part nous ne le pensons pas.

- quant à la pathologie des mélanocytes et du tissu schwannien elle ne peut même pas être comparée. La majorité des schwannomes s'oppose à la majorité des mélanomes ne fut-ce que par la localisation et le caractère non pigmenté des uns, pigmenté des autres. D'ailleurs la maladie de RECKLINGHAUSEN qui associe taches pigmentaires et neuro fibromatose réalise une entité fort différente des mélanomes.

Ainsi donc le tissu mélanique et le tissu schwannien, différents par leur localisation et leurs fonctions dans l'organisme, par leur morphologie, leur métabolisme et leur pathologie, ne peuvent en aucun cas être assimilés l'un à l'autre. Certes leur origine embryologique est identique. Mais après tout il n'existe que trois feuilletts embryonnaires et les divers tissus de l'organisme donnent origine à autant de tumeurs qu'il n'est pas question de simplifier en trois catégories.

Les conséquences de cette distinction très nette sont grandes quant au concept de "neuro-naevus". En effet :

- ou bien pour maintenir ce concept on admet que prolifération schwannienne et prolifération mélanique sont de même nature, ce que nous contestons suivant en cela l'évidence ;

- ou bien ces deux proliférations sont différentes, ce que nous croyons. Mais

alors il devient difficile d'admettre que par coïncidence pure et simple ils coexisteraient si fréquemment dans le cadre du "neuro-naevus".

- L'argument de MASSON selon lequel des nerfs abordent la partie profonde des "neuro-naevi" en y perdant leur myéline a beaucoup impressionné. Mais si l'on veut bien considérer la très forte densité des terminaisons nerveuses du derme on comprend qu'obligatoirement les mélanomes tant bénins que malins se trouvent fréquemment englobés des fibres nerveuses par le développement même de leur prolifération. SZABO(1) a comparé la répartition des mélanomes avec celle des poils et des glandes sudoripares selon les différentes régions du corps (voir tableau ci-joint). Ces résultats n'ont bien sûr qu'une valeur indicative, mais ils montrent que très souvent les mélanomes coexistent avec poils et glandes sudoripares, lesquels sont souvent inclus dans la tumeur. Ce au même titre que tous les autres éléments du derme, qu'il s'agisse de vaisseaux sanguins, de lymphatique ou de nerfs. D'ailleurs ce phénomène parfaitement simple et dénué de toute signification particulière n'est pas spécifique des mélanomes on peut l'observer dans toutes les tumeurs cutanées bénignes ou malignes, épithéliales ou conjonctives. Il y a englobement par la prolifération de la terminaison nerveuse avec perte de sa myéline. Cela ne veut pas dire bien entendu qu'il s'agit de tumeurs nerveuses !

- MASSON a également décrit les lames foliacées qu'il a rapprochées des corpuscules tactiles de Wagner MEISSNER. Or :

- les véritables corpuscules de Wagner MEISSNER se trouvent à la pointe des papilles dermiques, immédiatement sous l'épiderme. Au contraire, les lames foliacées sont situées dans le derme profond ;

Régions du corps	Mélanomes bénins	Mélanomes malins	Poils	Glandes sudoripares
Tête et cou	44-64 %	29 %	61 %	22 %
Tronc	24-34 %	28 %	14 %	34 %
M.S.(mains exclues)	7-12 %	14 %	14 %	18 %
M.I.(pieds exclus)	9-12 %	29 %	11 %	26 %

Répartition des mélanomes bénins et malins, comparée avec celle des poils et des glandes sudoripares, selon les différentes régions du corps.

D'après SZABO (16)

- les corpuscules tactiles de Wagner MEISSNER sont abondants dans la pulpe des doigts et des orteils, dans la paume des mains et la plante des pieds. C' est précisément à ces endroits que les "neuro-naevus" sont les plus rares.

- les lames foliacées qui se trouvent dans les "naevi" de l'adulte sont rares avant puberté. Or les corpuscules de Wagner MEISSNER sont bien entendu présents dans les mêmes proportions chez l'enfant et chez l'adulte.

Comme le pense ALLEN (1) ces formations, étant donné leur présence dans le derme moyen, leur rareté chez l'enfant donnent plutôt l'impression qu'il s'agit de groupes de cellules pigmentaires intradermiques, entourées de fibres collagènes non spécifiques et argyrophiles.

Enfin, MASSON sépare très nettement les "neuro-naevi" de ce qu'il appelle les taches pigmentaires auxquelles il donne la qualité de tumeurs. Cette opinion est complètement contredite par les résultats de l'étude statistique que nous avons effectuée sur notre matériel.

Tous les mélanomes bénins que nous avons eu l'occasion d'examiner étaient constitués par une prolifération, au sens littéral du terme, de mélanocytes. Ce fut là d'ailleurs un des éléments essentiels de notre diagnostic différentiel entre justement les taches pigmentaires telles que éphélides, taches hépatiques, mélanodermies en rapport avec la quantité et la qualité (degré d'oxydation) du pigment et d'autre part les mélanomes, tumeurs proprement dites. Et parmi les lésions qui se rapprochaient le plus de la définition de MASSON, c'est-à-dire les lentigos, (14 % des mélanomes bénins de notre matériel) 2 seulement étaient purement épidermiques. Tous les autres étaient composés (à la fois dermiques et épidermiques).

D'ailleurs dans l'ensemble de nos mélanomes bénins, nous trouvons une prolifération de mélanocytes dans l'épiderme dans une proportion de près de 84 %. Et dans la presque totalité de ces cas s'associe une prolifération dermique (4 cas seulement sont purement épidermiques). Ces chiffres qui sont en accord avec ceux publiés par la majorité des auteurs (BIMES:2) constate une participation épidermique dans 2/3 des cas) concordent d'autre part tout à fait avec ceux de nos mélanomes malins : pratiquement la totalité d'entre eux est représentée par des tumeurs à la fois épidermiques et dermiques. A telle enseigne que la constatation d'un mélanome malin purement dermique fait évoquer la possibilité d'une métastase

Enfin il est un argument de poids, c'est l'association de papillomatose avec hyperkératose épidermiques dans un grand nombre de cas, prouvant que l'épiderme est directement concerné par la prolifération de mélanocytes.

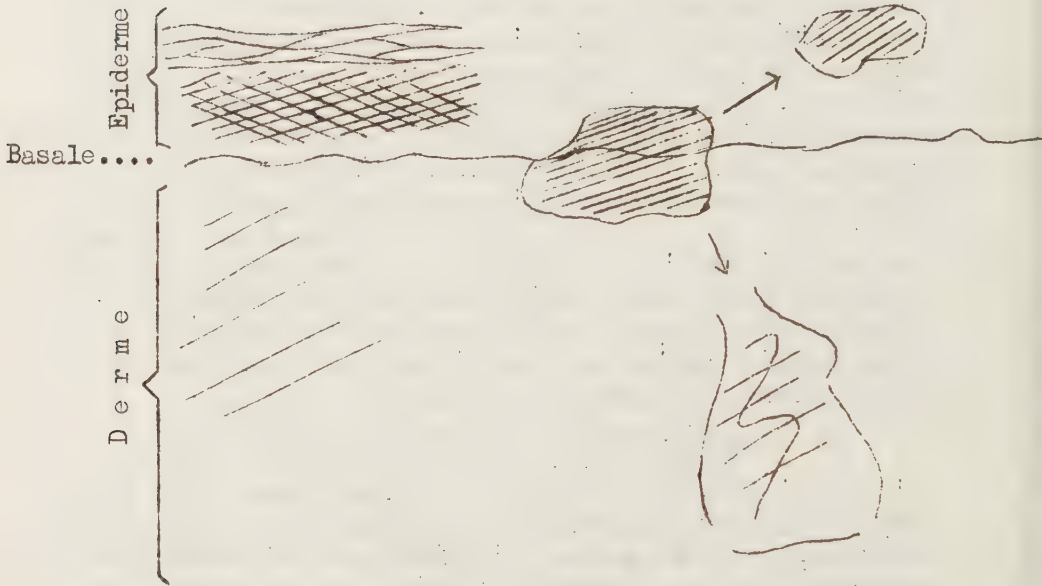
Ainsi : - dans 15 % des cas seulement il n'y a pas continuité entre les proliférations épidermiques et celles qui se produisent dans le derme (voir schéma).

- dans 85 % des cas environ cette continuité est au contraire évidente. La prolifération épidermique (couches basales de l'épiderme) sert en quelque sorte de trait d'union entre ces proliférations situées dans le derme superficiel et les thèques qui montent vers la surface de la peau.

La conclusion de toutes ces preuves, à la fois positives pour ainsi dire, et négatives s'impose d'elle-même : le tissu mélanique d'origine neuro-ectodermique, situé dans la couche basale de l'épithélium malpighien, donne naissance à des tumeurs dont le point de départ est par conséquent épidermique. Leur développement se fait soit vers le haut (thèques) soit vers le bas, c'est-à-dire vers le derme (ABPTROP-FUNG, mélanome intradermique). Selon le moment

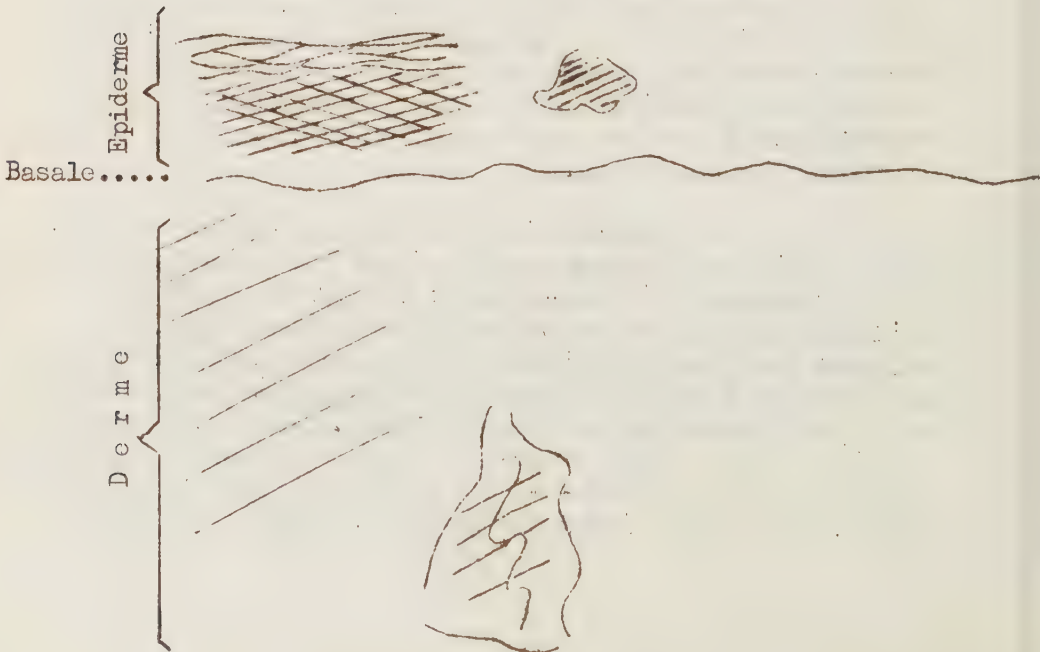
MELANOMES COMPOSES (à la fois épidermiques et dermiques)

85 % des cas



MELANOMES PURS (soit épidermiques, soit dermiques)

15 % des cas



de son évolution où le mélanome est "surpris" par l'examen histologique, on sera en présence de l'une de ces possibilités. La très grande fréquence avec laquelle ce "moment" est épidermique ne peut être justifiée que par un point de départ épidermique. Les mélanocytes manifestent ainsi des propriétés migratrices qui déjà expliquaient leur origine embryonnaire à partir de la crête neurale et qui se retrouvent en pathologie non seulement à propos de l'histogénèse des mélanomes mais également de leur grand pouvoir de dissémination métastatique.

Le concept de "neuro-naevus" ne nous semble pas correspondre aux particularités morphologiques et biologiques du tissu mélanique et du tissu schwannien. Même si nous admettions la participation de ce dernier à la constitution des mélanomes dans quelques cas très limités, il ne serait pas possible d'en tirer une théorie histogénétique valable pour l'ensemble des mélanomes. Même enfin pour ceux qui néanmoins tiennent cette théorie pour vraisemblable, le poids des arguments que nous venons de détailler doit au moins leur faire admettre qu'elle n'est pas tout à fait certaine et prouvée. Dès lors l'emploi du terme de "neuro-naevus" implique un choix, disons le mot un parti pris que rien n'autorise dans l'état actuel de nos connaissances.

B I B L I O G R A P H I E

1 - ALLEN A.C.

A reorientation on the histogenesis and clinical significance of cutaneous nevi and melanomas.

Cancer 1949, 2, 28-56.

2 - BIMES C.

Histopathologie des naevo-carcinome cutanéomuqueux.

B.A.F.E.C. 1953 n°4, 481-528.

3 - BRINI A.

L'origine du mélanoblaste choroïdienne chez le poulet. Archives d'Anatomie microscopique et de morphologie expérimentale. 1953, 42, 1, 67-83.

4 - DORRIS F.S.

The production of pigment by chick neural crest graft to the 3-day limb bud.

J. Exp. Zool. 1939, 80, 315-345.

5 - DUSHANE G.P.

. An experimental study of the origin of pigment cell in Amphibia.

J. Exp. Zool. 1935, 72, 1-31.

. The embryology of vertebrate pigment cells. Part 1 : Amphibia. Part 2 Birds.

Quart. Rev. Biol. 1943, 18(2) 109-114
1944, 19(2) 90-100

. The development of pigment cells in vertebrates in Biology of Melanocytes. NEW-YORK, Acad. Sci. Spec. Publs. 1948, 4, 1-16.

6 - EHRMAN S.

. Untersuchungen über die Physiologie und Pathologie des Hautpigmentes. Vierteljahrsschrift. Dermat. u. Syph. 1885, 12 (13).

- Beitrag zur Physiologie der Pigmentzellen nach versuchen und Farbewechsel der Amphibien.
Arch. Derm. u. Syph. 1892, 24.
 - Das Melanotische Pigment und die Pigmenbildenden. Zellen des Menschen und die wirbel tiere in ihrer Entstehung.
Bibliotheca Medica-Cassel 1896.
 - Die Pigmentanomalien
Handb. der Hautkrankheiten. 1905, 2, 750-789.
- 7 - GOLDBERG S.A.
The melanoblast as a mesodermal cell in Biology of Melanomas.
Spec. Pub. NEW-YORK Acad. Sci. 1948, 4, 126-136.
- 8 - HUMM D.G. and YOUNG R.S.
The embryological origin of pigment cells in platyfish - swordtail hybrids
Zoologica 1956, 41, 1-10
- 9 - KOLLIKER A.
 - Ueber die Entstehung des Pigmentes in den Oberhautgebilden.
Z. Wiss. Zool. 1887, 45, 713-720
 - Woher stammt der Pigment in den Epidermisgebilden. Anat. Anzeiger 1887.
- 10 - LEPORI N.G.
Recherches sur la différenciation in vitro de la peau et du pigment chez l'embryon d'oiseaux.
Archives d'An. microsc. et de morph. exp. 1953, 42, 3, 194-208.
- 11 - MASSON P.
 - Essai sur les tumeurs naeviques
B.A.F.E.C. 1921, 10, 303-320
 - Les cellules de Langerhans. Leur rôle dans les échanges dermo-épidermiques. Soc. Derm. et Syph. 1921, 7-13.

- Tumeurs. Diagnostics histologique
Maloine Editeur PARIS 1923.
 - La pigmentation des cancers mammaires envahissant l'épiderme.
Ann. Anat. Path. 1925, 2, 323-334.
 - Les naevi pigmentaires, tumeurs nerveuses. Ann. Anat. Path. 1926, 417-453 et 657-696.
 - Recklinghausen's fibromatosis sensory neuromas and motor neuromas.
Libman Anniv. Vols. MONTREAL. 1932, 793-802.
 - My conception of cellular nevi.
Cancer 1951, 4, 9-38.
 - Tumeurs humaines
Maloine édit. PARIS 1956.
- 12 - RAWLES M.E. -
 • Behavior of melanoblasts derived from the coelomic lining in interbreed grafts of wing skin.
Physiol. Zool. 1945, 18, 1-16.
- Origin of pigment cells from the neural crest in the mouse embryo.
Physiol. Zool. 20, 248-266.
- Origin of melanophores and their rôle in development of color patterns in vertebrates
Physiol. Rev. 1948, 28, 383-408.
- 13 - RIBBERT M.
 Beitr. pathol. Anat. u. allgem. Pat.
1897, 21, 471-499.
- 14 - RIS H.
 An experimental study of the origin of melanophores in birds.
Physiol. Zool. 1941, 14, 48-66.
- 15 - SOLDAN D.
 Ueber die Beziehungen der Pigmentmoleküle zur Neuro fibromatose.
Arch. f. klin. Chir. 1899, 59, 261-

16 - SZABO G.

Quantitative histological investigations on the melanocyte system of the human epidermis. In Pigment Cell Biology. Edited by Myron GORDON
Academic Press NEW-YORK 1959, 99-125.

17 - UNNA P.G.

- . Naevi und naevocarcinome. Berl. Klin. Wchnschr. 1893, 30, 14-16.
- . The histopathology of the diseases of the skin NEW-YORK. Mac MILLAN and CO 1896.
- . Zur epithelialen Abkunft der Naevuszellen. Virchows Arch. f. path. Anat. 1896, 143-224.

18 - VILTER V.

- . Origine des cellules mélanisées dans l'épithélium de l'axolotl soumis à l'action du fond noir. C.R.S.B. 1931 t. 58
- . Migration des mélanophores dermiques dans l'épiderme chez l'axolotl. C.R.S.B. 1932 t. 60.
- . Le mélanoblaste dendritique des vertébrés et sa signification fonctionnelle. Bull. Soc. franç. derm. et Syph. 1935, 42, 1118-1157.
- . La formation de la plume et son mécanisme histologique. Bull. de l'Association des Anatomistes, 1934-1935, t. 36-37.
- . Recherche sur le déterminisme physiologique du dessin mélanique de l'axolotl. Thèse STRASBOURG 1938.

19 - WILLIER B.H., RAWLES M.E. and HADORN E.

- . Skin transplants between embryos of different breeds of fowl. Proc. Nat. Acad. Sc. 1937, 23, 542.
- . WILLIER B.H.
Control of hair and feather pigmentation as revealed by grafting melanophores in embryo. Ann. Surg. 1942, 116-598

1911

NO. 1000
L-1000, 1000, 1000, 1000
1000, 1000, 1000, 1000
1000, 1000, 1000, 1000

1000, 1000, 1000, 1000
1000, 1000, 1000, 1000
1000, 1000, 1000, 1000

1000 -- 1000

1000, 1000, 1000, 1000
1000, 1000, 1000, 1000
1000, 1000, 1000, 1000

1000, 1000, 1000, 1000

1000, 1000, 1000, 1000
1000, 1000, 1000, 1000

1000, 1000, 1000, 1000
1000, 1000, 1000, 1000

1000, 1000, 1000, 1000
1000, 1000, 1000, 1000

1000, 1000, 1000, 1000
1000, 1000, 1000, 1000

1000, 1000, 1000, 1000
1000, 1000, 1000, 1000

1000, 1000, 1000, 1000
1000, 1000, 1000, 1000

1000, 1000, 1000, 1000
1000, 1000, 1000, 1000

SIXIEME PARTIE

CONCLUSIONS

C O N C L U S I O N S

L'étude d'ensemble que nous venons d'effectuer et qui porte sur 164 tumeurs dont 61 bénignes et 103 malignes nous permet d'aboutir à des conclusions à la fois théoriques et pratiques. Les premières ont trait à la conception même des mélanomes sur le plan embryologique, cytologique et histologique. Les secondes concernent l'attitude thérapeutique qu'il convient d'avoir vis à vis de ces tumeurs bénignes et malignes.

CONCLUSIONS THEORIQUES.

1 - Origine embryonnaire des mélanocytes: un nombre considérable de travaux importants d'embryologie expérimentale ont été consacrés à ce problème. Qu'ils aient été effectués chez les Amphibiens, les Poissons, les Oiseaux ou les Mammifères, tous aboutissent à des résultats concordants, permettant de localiser l'origine des mélanocytes sur la crête neurale embryonnaire. Ni l'ectoderme, ni le mésoderme n'interviennent dans la formation des cellules pigmentaires ce qui constitue à nos yeux la plus sérieuse objection aux théories admettant une origine épidermique ou mésenchymateuse de ces cellules. Ces conclusions, valables pour les mélanocytes de la peau et des muqueuses, le sont aussi pour les cellules pigmentaires de l'oeil, qu'il s'agisse de la choroïde ou de la couche pigmentée de la rétine. Il semble donc qu'actuellement nous puissions admettre l'origine neuro ectodermique de l'ensemble des mélanocytes.

2 - Les mélanocytes et le Système mélanique.

Nous nommons mélanocyte toute cellule à l'état adulte :

- ayant une origine embryonnaire neuro ectodermique ;
- localisée habituellement à la base de l'épithélium malpighien cutané mais se trouvant également dans la plupart des muqueuses, dans le système nerveux (méninges), dans la choroïde de l'oeil et constituant la couche pigmentée de la

rétine ;

- ayant une silhouette stellaire munie de prolongements dendritiques, un cytoplasme clair ;

- capables d'assurer la synthèse, au cours d'un processus biologique appelé mélanogénèse, de substances définies par leur structure, leurs propriétés physico chimiques, leurs réactions de mise évidence chimiques, biologiques et histochimiques sous le nom de mélanines ;

- comportant dans le cytoplasme ces mélanines sous forme de grains de pigment noir ou brun ainsi que le système enzymatique intervenant dans la mélanogénèse, essentiellement la tyrosinase.

Ainsi défini, le mélanocyte se distingue

- du mélanoblaste qui est également une cellule pigmentaire mais à un stade beaucoup moins avancé de son développement ;

- du mélanophore, cellule contenant du pigment mais incapable d'en assurer la synthèse.

Ce terme de mélanocyte, correspondant d'ailleurs à la nomenclature internationale, nous semble préférable à tout autre.

Les mélanocytes ne constituent pas un tissu homogène, en raison de leur dispersion et de leur inégale répartition dans l'organisme. L'ensemble des mélanocytes nous paraît donc devoir être groupé sous le nom de système mélanique.

3 - Les mélanomes.

La pathologie du système mélanique est essentiellement représentée par les mélanomes, c'est-à-dire par les proliférations tumorales des mélanocytes. Notre matériel comporte 61 mélanomes bénins et 103 mélanomes malins. Le pourcentage de ces derniers est de 1,4 % par rapport à l'ensemble des tumeurs malignes et de 13,2 % par rapport aux tumeurs malignes cutanées. Parmi ces 103 ont été diagnostiqués en 20 ans, ce qui représente une fréquence relativement grande. Nous avons constaté une prédominance de l'atteinte

féminine puisque 64 % environ des mélanomes bénins et 70 % des mélanomes malins apparaissent chez des femmes. De plus, si le mélanome malin est l'apanage de l'homme âgé et de la femme jeune, le mélanome bénin est l'apanage du sujet jeune, quel que soit son sexe. Enfin ce sont les membres inférieurs qui sont le plus fréquemment atteints.

Nous avons par ailleurs constaté qu'il existait une prolifération de mélanocytes dans l'épiderme soit isolée, soit le plus souvent associée à un contingent dermique, dans près de 84 % des mélanomes bénins et dans la quasi totalité des mélanomes malins.

Nous avons examiné en détail les arguments en faveur de la participation schwannienne à la constitution des mélanomes. Pas un ne nous a paru incontestable :

- tout sépare le tissu schwannien et le système mélanique.

- la localisation et les fonctions dans l'organisme ;

- la morphologie ;

- le métabolisme ;

- la pathologie.

- la présence, dans les proliférations schwanniennes, de mélanocytes ou bien de nerfs amyéliques, peut également être constatée à l'occasion dans n'importe quelle tumeur cutanée, épithéliale ou conjonctive.

- il est difficile à notre avis de faire un rapprochement entre lames foliacées et corpuscules tactiles de Wagner MEISSNER.

Surtout l'examen de notre matériel, son analyse statistique, nous ont convaincu que le système mélanique, d'origine neuro-ectodermique, situé dans la couche basale de l'épithélium malpighien donnait naissance à des tumeurs dont le point de départ était par conséquent épidermique et dont le développement s'effectuait soit vers le haut (thèques) soit vers le bas (mélanomes dermiques).

Nous posons donc la question : devant le nombre et le sérieux des arguments qu'il est possible d'invoquer à l'encontre du concept de "neuro-naevus", celui-ci doit-il être maintenu ? Pour notre part, nous ne le pensons pas.

Cependant, en l'absence de toute certitude à cet égard, nous croyons préférable d'utiliser au moins le plus couramment, les termes de mélanome bénin et de mélanome malin, d'ailleurs conformes à la nomenclature internationale.

CONCLUSIONS PRATIQUES : THERAPEUTIQUE DES MELANOMES.

1 - Les différents modes de traitement

A - La chirurgie est bien entendu le principal d'entre eux. Encore faut-il distinguer :

- la biopsie exérèse : l'ablation de la tumeur est faite "au plus près" en vue de l'examen anatomo-pathologique, dont les résultats guideront l'attitude ultérieure du praticien ; ainsi dans 4 mélanomes malins de notre matériel il a été pratiqué une simple biopsie exérèse, secondairement élargie après l'examen histologique. Sur ces 4 malades, l'un a été stabilisé 6 mois, les autres respectivement 1 an, 2 ans et plus de 4 ans.

- l'exérèse "économique" : ainsi qualifiée par l'anatomo-pathologiste lorsque le trait de bistouri est passé en dedans de la tumeur qui n'est ainsi pas extirpée intégralement. Conséquence involontaire de la méthode précédente, ce procédé semble avoir des résultats désastreux. Dans 3 mélanomes malins où il ne fut pas complété secondairement, il n'y eut aucune survie supérieure à 6 mois ;

- l'exérèse large, qui enlève non seulement la tumeur mais un très large fragment tissulaire autour d'elle et en profondeur, est l'intervention la plus couramment pratiquée puisque 79,3 % de nos mélanomes malins furent ainsi traités, se répartissant de la façon suivante :

- 29,8 % des malades ont survécu 6 mois ou moins de 6 mois ;
- 26,8 % ont survécu entre 6 mois et 1 an ;
- 22,3 % entre 1 et 2 ans ;
- ensuite les pourcentages tombent puisque 4 malades seulement furent stabilisés 3 ans, 5 le furent pendant 4 ans, 5 au-delà.

- l'amputation avec désarticulation, dans les mélanomes malins des membres, ne fut malheureusement pratiquée que 4 fois. Nous disons malheureusement car aucun de ces 4 malades ne survécut moins de 3 ans. L'un d'eux fut stabilisé 3 ans, un autre 4 ans, 2 survécurent plus de 5 ans. Les amputations simples ne sont guère plus fréquentes : nous en avons dénombré 7, parmi lesquelles furent obtenues 1 stabilisation de 1 an, 3 de 2 ans, 2 de 3 ans, un de plus de 4 ans.

Au total, sur les 22 malades ayant survécu plus de 3 ans, 7, soit près du 1/3 d'entre eux furent soignés par amputations. Or ces méthodes ne représentent que 12,6 % des procédés d'exérèse.

- instruments utilisés : c'est le bistouri électrique qui est le plus employé, soit seul, soit associé au bistouri ordinaire. Ce dernier n'a été utilisé seul que dans 20 % des cas environ, qu'il s'agisse de mélanomes bénins ou malins. Nous ne comprenons pas la raison de cette défaveur puisque le bistouri électrique, par la chaleur qu'il dégage, provoque une vasodilatation locale et la désagrégation des tissus, favorisant donc la dissémination des cellules tumorales.

B - La radiothérapie : les mélanomes malins sont très radiorésistants, d'autant plus qu'ils sont moins pigmentés. Il est donc nécessaire d'utiliser des doses élevées, pouvant aller jusqu'à 10 000 ou 15 000r. Ou bien il faut utiliser des

substances sensibilisant la tumeur aux rayons, telles l'éosinate de caesium, ou la colchicine. Il semble que cette dernière méthode permette d'obtenir de très intéressants résultats. Par contre la curiethérapie ne présente pas semble-t-il le même intérêt.

Nous avons dénombré dans notre matériel 49 cas où a été utilisée la radiothérapie, soit seule, soit associée à d'autres procédés comme nous le détaillerons dans un instant.

C - La chimiothérapie : elle peut être :

- générale : on utilise différents dérivés (caryolysine, Melfhalan, Endoxan, E 39 thio-thépa) avec des résultats variables. Ces produits sont en effet plus ou moins toxiques la caryolysine donne des troubles digestifs, l'endoxan pourtant l'un des mieux tolérés provoque des alopecies, presque tous ont un retentissement parfois sévère sur la formule sanguine. De sorte que leur utilisation, d'une efficacité inégale, reste limitée.

- locale : sans parler des applications sur la lésion de podophylline ou de colchicine, plus intéressantes ont semblé ces dernières années, les techniques de circulation extracorporelles permettant d'utiliser des doses beaucoup plus fortes de produits. Des résultats très valables ont été ainsi obtenus.

2 - Les différentes thérapeutiques
elles peuvent être constituées par

A - des interventions chirurgicales isolées : sont hélas les plus nombreuses dans notre matériel (le 1/3). Plus de 60 % des malades ainsi traités ne survécurent pas plus de 6 mois.

B - les interventions peuvent être accompagnées soit de curage ganglionnaire seul, soit de radiothérapie seule. Dans ces cas, environ 15 % des malades seulement survivent 3 ans ou plus.

C - par contre, dans les interventions accompagnées à la fois de curage ganglionnaire et de radiothérapie, le pourcentage de survies supérieures à 3 ans est de 60 %. 96 % des malades survivent 2 ans ou plus, proportion qui tombe à environ 10 % avec les interventions isolées.

3 - Conclusions générales.

A - Mélanomes malins : il faut retenir de tous ces chiffres :

- quant aux modes d'exérèse
 - que l'exérèse économique est très dangereuse
 - que l'exérèse large n'est qu'un pis-aller auquel doit toujours être préférée, dans les mélanomes malins des membres, l'amputation avec désarticulation ;
 - que le bistouri ordinaire est un bien meilleur instrument que le bistouri électrique.
- quant aux méthodes thérapeutiques
 - que les interventions isolées donnent les moins bons résultats,
 - les meilleurs étant obtenus avec les interventions associées à un curage ganglionnaire et à une radiothérapie. Il ne semble pas souhaitable de pratiquer celle-ci avant l'intervention : nous l'avons dit, les doses efficaces sont très élevées ; ou provoque une nécrose des tissus risquant de libérer dans l'organisme des cellules tumorales. Par contre après l'exérèse, la radiothérapie semble capable dans une certaine mesure d'éviter les récidives.

B - Mélanomes bénins : deux éventualités peuvent se présenter :

- le mélanome présente un ou plusieurs signes permettant de craindre une dégénérescence maligne. Dès lors non seulement l'exérèse s'impose, mais elle devra obéir aux mêmes règles que dans le cas d'un mélanome malin constitué.

- le mélanome ne présente aucun signe suspect. Dans ce cas l'abstention pure et simple nous semble l'attitude la plus sage. A ceci près toutefois :

- que le malade peut désirer l'ablation de sa lésion pour des raisons esthétiques ;

- que le médecin peut s'y trouver contraint par la localisation de la tumeur dans une zone exposée aux traumatismes.

De toutes façons, dès lors que l'excision est décidée, quel qu'en soit le motif :

- il faudra pratiquer une exérèse large passant nettement à distance de la tumeur, en ayant toujours à l'esprit que dans notre matériel près du tiers des mélanomes malins furent précédés par traumatismes. Il faut donc éviter à tout prix gestes inconsidérés, les exérèses économiques

- la tumeur sera immédiatement confiée à l'anatomopathologiste ;

- dans le délai s'écoulant entre l'envoi de la pièce et le retour du diagnostic anatomopathologique, il devra toujours être possible au Médecin de reprendre contact avec son malade, afin qu'aucun moindre doute le traitement puisse être complété selon les mêmes règles que pour un mélanome malin.

L'intérêt que revêt à nos yeux la thérapeutique de ces tumeurs est donc très grand. Il n'est en rien contredit par la place réservée dans ce travail aux études théoriques sur la pathologie du système mélanique. On ne peut espérer traiter correctement les mélanomes sans connaître en détail leurs caractéristiques morphologiques et physio-pathologiques. Or l'enjeu

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ACKERMAN L.V. - Malignant melanoma of the skin. Clinical and pathologic analysis of 75 cases. Am. J. Clin. Path. 1948, 18,8, 602-624.
- 2 - ACKERMAN L.V. - Malignant melanoma of the skin. Texas State J. Med. 1949,45, 735-744.
- 3 - ADACHI B. - Haut pigment beim Menschen und bei den Affen. Zeit. f. Morph. u Anthropol. 1913,6, 1-131.
- 4 - ADACHI B. - Sogenannter Mongolen. Kinderfleck bei Europäern. Anat. Anz. 1913,22.
- 5 - ADAIR F.E. - Treatment of melanoma. Surg. Gyn. Obst. 1936,62, 406-409.
- 6 - ADELSON L. - Malignant melanoma : a clinico-pathological study. Sixty-eight cases (non ocular type) with special reference to possible prognostic factors. Connecticut M.J. 1951,15, 6-14
- 7 - AEBY C. - Die Herkunft des Pigments im Epithel. Zentralbl. Med. Wiss. 1885,31, 190-195.
- 8 - AFFLECK D.H. - Melanomas. Am. J. Cancer 1936, 27, 120-138.
- 9 - ALBERS E.C. - Benign melanomas of the choroid and their malignant transformation. Am. J. Ophth. 1940,23, 779.
- 10 - von ALBERTINI A. - Sur un cas de neuro-naevus avec métastase ganglionnaire de même caractère. Bull. Soc. franç. Dermat. et Syphil. 1935,42, 1273-1278.
- 11 - ALGIRE G.H. - Growth and pathology of melanoma S91 in mice of strains dba,4, and C. J. Nat. Cancer Inst. 1944,5, 151-160.
- 12 - ALGIRE G.H. and LEGALLAIS F.Y. - Growth and vascularization of transplanted Mouse Melanomas. In Biology of Melanomas. Spec. Publ. NEW-YORK Acad. Sci. 1948,4, 159-170.
- 13 - ALGIRE G.H., LOUSTALOT P., LEGALLAIS F.Y. and ANDERSON B.F. - Growth and pathology of melanotic and amelanotic derivatives of the Cloudman Melanoma S 91. in Pigment Cell Growth Academic Press NEW-YORK 1953,93-100.

- 14 - ALLEN A.C. - Survey of pathologic studies of cutaneous diseases during world war II. Arch. Dermat. Syph. 1948, 57, 19-56.
- 15 - ALLEN A.C. - The skin. in Anderson Pathology C.V. Mosby Co 1948, 1201-1262.
- 16 - ALLEN A.C. - A reorientation on the histogenesis and clinical significance of cutaneous nevi and melanomas. Cancer 1949, 2, 28-56.
- 17 - ALLEN A.C. and SPITZ S. - Malignant melanoma ; clinico-pathological analysis of criteria for diagnosis and prognosis. Cancer 1953, 6, 1-45.
- 18 - ALLEN A.C. - The skin, 1954, 848-858.
- 19 - ALLEN A.C. and SPITZ S. - Histogenesis and clinico-pathologic correlation of nevi and malignant melanomas Current statistics. Arch. Dermatol. and Syphilol. 1954, 6, 150-171.
- 20 - ALLEN A.C. - Juvenile melanomas and malignant melanomas. Surg. Gynec. and Obst. 1957, 104, 753-754.
- 21 - ALLEN A.C. - Juvenile melanomas of children and adults and melanocarcinomas of children. Arch. of Derm. 1960, 82, 323-335.
- 22 - ALLEN E.P. - Malignant melanoma : spontaneous regression after pregnancy. Br. M.J. 1955, 2, 1067.
- 23 - ALLEN T.H. and BODINE J.H. - Science 1949, 94, 443.
- 24 - AMADON P.D. - Electrocoagulation of the melanoma and its dangers. Surg. Gynec. and Obst. 1933, 56, 943-946.
- 25 - AMAR A.D. - Metastatic melanoma of the bladder. J. Urology, 1964, 92, 198-200.
- 26 - ANCLA (Mlle) DE BRUX J. et LEROUX-ROBERT J. - Melanomes malins des voies aéro-digestives supérieures. Etude clinique et histogénétique. Ann. Oto-laryng. (Paris) 1963, 80, 7-8, 163-679.
- 27 - ANDERSON N.P. - Moles, melanomas and epitheliomas in children. California Medicine 1955, 78, 17-20.

- 28 - ANDERSON W.A.D. - Disease in the American Negro : melanoma. Surgery 1941,9, 425-432.
- 29 - ANDREW W. et ANDREW N. - J. Gerontol. 1956, 11, 18-27.
- 30 - ANDREWS G.C. and DOMONKOS A.N. - Melanoma and lesions simulating melanoma. NEW-YORK J. Med. 1960,6, 391.
- 31 - ARIEL I. and PACK G.T. - Treatment of disseminated melanoma with phenylalanin mustard (melphalan) and autogenous bone marrow transplants. Surgery 1962,51, 583-591.
- 32 - ASBURY H.K. and VAIL D. - Multiple primary malignant neoplasms. Am. J. ophth. 1943, 26, 688.
- 33 - ATTARDI G. and MORO F. - Behavior in Vitro of Normal and Néoplastic Melanocytes of the Human choroid. In Pigment Cell Biology edited by Myron GARDON. 1959, 139-147.
- 34 - AUBIN et RUPPE.-Tumeurs mélaniques de la cavité buccale. Rev. Stomat. (PARIS) 1932 (Février).
- 35 - AUPERIN R. - Contribution à l'étude cytologique des tumeurs pigmentées de la peau. Thèse PARIS 1960 (12-1-60).
- 36 - AURIOL M. et ABELANET R. - Métastases pharyngo-laryngées d'un mélanome malin de l'avant-bras. Arch. Ana. Path. 1958, 6, 311-313.
- 37 - BABAK E. - Pflüger's Arch. ges. Physiol. 1913,149, 462-470.
- 38 - BAADER O. - Ueber die Piamelanose. Ztschr. f. Zellforsch. u mikr. Anat. 1935,22, 735.
- 39 - BACLESSE F. - Quelques considérations sur le traitement par les radiations des mélanomes malins de la face et du cou. Dans : Les Tumeurs noires de la peau 51-62. L'expansion éditeur PARIS 1962.
- 40 - BAER R.L., WITTEN V.H. - Selected benign pigmented cutaneous lesions A discussion of various aspects of their management. The Year Book of Derm. and Syphil. CHICAGO 1958-1959, 8-38.

- 41 - BAHRAVY A. - Ueber den Mengolenfleck bei Europäern. Arch. Derm. u. Syph. 1922 141, 171-192.
- 42 - BAILEY P. and BUCY P.C. - The origin and nature of meningeal tumors. Am. J. Cancer 1931, 15, 15.
- 43 - A. BAIRATI Jr. and N. ORZALESI - The ultrastructure of the pigment epithelium and of the Photo receptor. Pigment epithelium junction in the human retina. J. Ultrastructure Research 1963, 9, 496.
- 44 - BAKER A.S. - Some factors involved in melanin production in frog skin. in Pigment Cell Growth Academic Press NEW YORK 1953, 221-229.
- 45 - BAKER R.V., BIRBECK M.S.C., BLASCHKO H., FITZPATRICK T.B., and SEIJI M. - Melanin granules and mitochondria. Nature 1958, 187, 392-394.
- 46 - BALDRIDGE O.L. and WALDRON C.A. - Malignant melanomas of mouth. Oral Surg. 1954 1108-1115.
- 47 - BALL E.G. and CHEN T.T. - J. Biol. chem. 1933, 102, 691.
- 48 - BARISHAK R., WELLINGS S.R. and SIEGEL B. - Cytologic studies of cultured cells of the Cloudman S 91 Mouse melanoma. Am. J. Pathol. 1961, 38, 371-386.
- 49 - BARNICOT N.A., BIRBECK M.S.C. and CUCKOW P. - The electron microscopy of human hair pigment. Ann. Human Genet. 1955, 19, 231-249.
- 50 - BARNICOT N.A., BIRBECK M.S.C. and CUCKOW P. - The electron microscopy of human hair pigments. Ann. Human Genet. Lond. 1959, 19, 231-249.
- 51 - BARNICOT N.A. - Nature 1956, 177, 528.
- 52 - BARNICOT N.A. and BIRBECK M.S.C. - The electron microscopy of human melanocytes and melanin granules. in Biology of Hair Growth (W. Montagna and R.A. Ellis ed.) chapter 12 239-253 Academic Press NEW-YORK 1958.

- 53 - BARON F., KERLEIS J.P. et Mme GORDEEF. -
A propos de 5 observations de mélanosarcomes primitifs des fosses nasales. Rev. Laryng. (BORDEAUX) 1963 n°5-6, 342-356.
- 54 - BARRY Y. - Troubles de la pigmentation d'origine hypophysaire. Thèse PARIS 1938.
- 55 - BARTH H. - Ueber die melanotischen Geschwülste des Ohres. Z. Hals., Nas. u. Ohrenheilk. 1929, 25, 369-382.
- 56 - BARTHELEMY et CASTELAIN - Les frottis tissulaires, procédé rapide de Ag chirurgical sur la table d'opération. Académie de Médecine 9 mai 1944.
- 57 - BARTONE F.F. - Metastatic melanoma of the bladder. J. Urology, 1964, 91, 151-155.
- 58 - BASSO RICCI S., GUARINO M. - Studio istologico e clinico di 12 casi di melanoblastoma sottoposti a trattamento radiochirurgico con esito favorevole. Tumori, 1963, 49, 273-281.
- 59 - BASSO RICCI S. & GUARINO M. - Studio istologico e clinico di 136 casi di melanoblastoma. Tumori, 1964, 50, 201-212.
- 60 - BATISSE F. - Diagnostic cytologique de quelques cas de tumeurs mélaniques malignes. Société Française de cytologie chimique. Séance du 6.XII.63.
- 61 - BAUER J. and FUCHS G. - Localization and therapy of melanoma in the oto-rhinolaryngological area. Krebsarzt 1961, 16 411-424.
- 62 - BAUR E.H. - Ein Fall von Primären Melanom des Oesophagus. Arb. Anatom. Ins. zu Tübingen 1906, 5, 343-354.
- 63 - BAXTER H. - Malignant melanoma in the coloured races: report of a case originating in the mouth. Canad. M.A.J. 1939, 41, 350-354.
- 64 - BEAUVALLET (Mlle). - Excitabilité des cellules pigmentaires des écailles de poissons. Thèse doctorat es sciences naturelles PARIS 1935.

- 65 - BECKER S.W. - Melanin Pigmentation :systematic study of pigment of human skin and upper mucous membranes, with special consideration of pigmented dendritic cells. Arch. Derm. et Syph. 1927, 16 259-290.
- 66 - BECKER S.W. - Cutaneous melanoma a histologic study, directed toward the study of melanoblasts. Arch.Dermatol and Syphilol. 1930,21, 818-835.
- 67 - BECKER S.W. - Benign epidermal neoplasms Arch. Dermat. and Syph. 1932,26, 838
- 68 - BECKER S.W. - Vitiligo, a clinical and histologic study, with a consideration of pinta. Arch. Dermatol. and Syphil. 1933,28, 497-507.
- 69 - BECKER S.W. - Origin and nature of pigmented nevi (schwannomas). Arch. Dermat. and Syph. 1934,30, 779-784.
- 70 - BECKER S.W. - Melanotic neoplasms of the skin. Am. J. Cancer 1934,22, 17-40.
- 71 - BECKER S.W., PRAVER L.L., and THATCHER H. An improved (paraffin section) method for the dopa reaction with considerations of the dopa-positive cell, as studied by this method. Arch. Dermat and Syphilol. 1935,31, 190-195.
- 72 - BECKER S.W. and REUTER H.J. - A familial pigmentary anomaly. Arch. Dermat. and Syph. 1939,40, 987-998.
- 73 - BECKER S.W. - Cutaneous melanoblasts as studied by the paraffin dopa technique. J. Invest. Dermat. 1942,5, 463-471
- 74 - BECKER S.W. - Dermatological investigation of melanin pigmentation. In Biology of Melanomas Spec. Publ. NEW-YORK Acad. Sc. 1948,4, 82-125.
- 75 - BECKER S.W. - Diagnosis and treatment of pigmented nevi. Arch. Dermatol. and Syphilol. 1949,60, 44-61.
- 76 - BECKER S.W. - Concurrent melanosis and hypertrichosis in distribution of nevus unius lateris. Arch. Dermat. and Syph. 1949,60, 155-160.
- 77 - BECKER S.W. - Benign and malignant neoplasia of melanoblasts through the eyes of the dermatologists. Zoologica 1950, 5-7.

- 78 - BECKER S.W. Jr., FITZPATRICK T.B. and MONTGOMERY H. - Human melanogenesis : cytology and histology of pigment cells (melanodendrocytes). Arch. Dermatol. and Syphilol. 1952, 65, 511-532.
- 79 - BECKER S.W. - Microscopic analysis of normal melanoblasts, nevus cells and melanome cells: in Pigment Cell Growth Academic Press NEW-YORK 1953, 109-119.
- 80 - BECKER S.W. Jr. - Pitfalls in the diagnosis and treatment of malignant melanomas. A.M.A. Arch. Derm. Syph. 1954, 69, 11-31.
- 81 - BECKER S.W. Jr. - Critical evaluation of the so-called "junction nevus". J. Invest. Dermatol. 1954, 22, 217-223.
- 82 - BECKER S.W. Jr. and ZIMMERMAN A.A. - Further studies on melanocytes and melanogenesis in the human fetus and newborn. J. Invest. Dermatol. 1955, 25, 103-112.
- 83 - BEELER M.F. and HENRY J.B. - Melanogenuria : evaluation of several commonly used laboratory procedures. J. Amer. med. Ass. 1961, 176, 22-24.
- 84 - BEERMAN H., LANE R.A.G. and SHAFFER B. - Pigmented nevi and malignant melanoma of the skin ; survey of some of the recent literature. Am. J. Med. Sci. 1955, 229, 444, 465 et 583-600.
- 85 - BENSER - The pigmented tumours of the skin. Brit. J. Radiol. (Londres) 1946, 19, 222 229-230.
- 86 - BENOIST Cl. - Les naevi pigmentaires de l'enfant. Thèse PARIS 1961.
- 87 - BENSLEY R.R. - Science 1942, 96, 389.
- 88 - BENTEJAC - Le test des mélanophores chez la grenouille. Thèse BORDEAUX 1938.
- 89 - BERG O. and GORDON M. - Relation ship of atypical pigment cell growth to gonadal development in Hybrid fishes. in Pigment Cell Growth Academic Press NEW-YORK 1953, 43-70.

- 90 - BERGONZELLI V. e FERRERO F.F. - Il problema chirurgico dei nevi cutanei in considerazione deiloro rapporti con i melanomi maligni. Minerva Chir. TURIN 1956,11,24, 1255.
- 91 - BERKHEISER S.W. and RAPPOPORT A.E. The comparative morphogenesis of the derm epidermal nevi and malignant melanom. Am. J. Path. 1952, 28, 3, 477-495.
- 92 - BERTRAND G. - Sur une nouvelle oxydase, ferment soluble oxydant, d'origine végétale. Compt. rend. Acad. Science 1896,122, 1215-1217.
- 93 - BIEDERMANN W. - Vergleichende Physiologie des Integuments der Wirbeltiere. Erg. d. Biologie 1926,1,1.
- 94 - BILANCIONI - Sarcoma melanotico della fo nasale. Arch. ital. laryngol. 1921, 5-26.
- 95 - BILLINGHAM R.E. - Dendritic cells. J. An. 1948,82, 93-109.
- 96 - BILLINGHAM R.E. et MEDAWAR RB-Pigment spe and cell heredity in guinea pigs ski. Heredity 1948,2, 29-47.
- 97 - BILLINGHAM R.E. and MEDAWAR R.B. - "Inf tie" transformation of cells. Brit. Cancer 1948,2, 126-131.
- 98 - BILLINGHAM R.E. - Dendritic cells in pig ted human skin. J. Anat. 1949,83, 10 115.
- 99 - BILLINGHAM et MEDAWAR - Pigment spread i mammalian skin : serial propagation and immunity reactions. Heredity 195 4, 141-164.
- 100 - BILLINGHAM R.E. and MEDAWAR RB- A study the branched cells of the mammalian epidermis with special referance to the fate of their division products. Phil. trans. Roy. Soc. LONDON 1953, B 237, 151-171.
- 101 - BILLINGHAM R.E. and SILVERS W.K. - The melanocytes of mammals. Quart. Rev. Biol. 1960, 35, 1-40.

- 102 - BINES C. - Histo pathologie des Naevo carcinomes cutané-muqueux. B.A.F.E.C. 1953, n°4, 481-528.
- 103 - BINET L., VERNE J., LUXEMBOURG F., - Les mélanocytes de l'écaille du poisson, réactifs pour le Dg biologique de la grossesse. C.R.S.B. 1934, t.116, 1241.
- 104 - BIRBECK M.S.C., MERCER E.H. and BARNICOT N.A. - The structure and formation of pigment granules in human hair. Exp. Cell. Research 1956,10, 505-514.
- 105 - BIRBECK M.S.C. and MERCER E.H. - The electron microscopy of the human hair follicle. J. Biophysic and Biochem. Cytol 1957,3, 203-230.
- 106 - BIRBECK M.S.C. et BARNICOT N.A. - Electron microscope studies on pigment formation in Human Hair Follicles. in Pigment Cell Biology 1959, 549-561. Ed. by Myron GORDON Academic Press Inc. NEW-YORK
- 107 - BIRBECK M.S.C. - Electron microscopy of melanocytes. Brit. med. Bull. 1962,18, 220-222.
- 108 - BISCEGLIE V. - Studi sui tessuti espian-tati IV Recherche sulle cellule pig-mentate della corroide edella retina coltivate invitro. Ztschr. f.Zellforsch. u. unkr. Anat. 1932,16,228-250.
- 109 - BISCHITZ P.G. and SNELL R.S. - A study of the melanocytes and melanin in the skin of the male guinea-pig. J.Anat. 1959,93, 233-245.
- 110 - BISCHITZ P.G. and SNELL R.S. - The effect of testosterone on the melanocytes and melanin in the skin of the intact and orchidectomised male guinea. pig. J. Invest. Dermatol. 1959,33, 299-306.
- 111 - BISCHITZ P.G. and SNELL R.S. - A study of ovariectomy oestrogen and progesterone on the melanocytes and melanin in the skin of the female guinea pig. J. Endocr. 1960,20, 312-319.
- 112 - BIZZOZERO G. - Eine Methode zur Darstel-lung von Pigmenten und ihrer farblosen vorstufe. Münch. Med. Woch. 1908.

- 113 - BJORNBOE M. - Primäres Melanosarkom
Gehirns; massenhafte Naevi pigmen-
ter Haut, angedehnte Neurofibro-
der Hautnerven. Frankfurt. Ztsch
Path. 1934, 47, 363.
- 114 - BLACK M.M. et SPEER F. - Nuclear st
in cancer tissues. S.G.O. 1957, 1
- 115 - BLACKBERG S.N. and WANGER J.O. - Me
J.Amer. med. Ass. 1933, 100, 334
- 116 - BLANC W.A., ROSENBLATT P. and WOLFF
Melanotic prognoma ("retinal an-
tumor) of the shoulder in an inf
Cancer 1958, 11, 959.
- 117 - BLASCHKO H. and JACOBSEN W. - in cy
and Cell Physiology 189-225 G.Bo
Ed. 1942 Oxford University Press
- 118 - BLOCH B. - Chemische Untersuchungen
das spezifische pigmentbildende
der Haut, die Dopaoxydase. Ztsch
physiol. chem. 1916, 98, 226-254
- 119 - BLOCH B. - Chemische Untersuchungen
das spezifische pigmentbildene F
der Haut, die Dopaoxydase. Z. Ph
chem. 1917, 98, 226-254.
- 120 - BLOCH B. - Das Problem der Pigmentb
in der Haut. Arch. Dermatol. u S
1917, 124, 129-208.
- 121 - BLOCH B. und RYHINER P. - Histo che
Studien in über lebendem Gewebe
fermentative Oxidation und Pigme
bildung. Ztschr. f.d.ges. exper.
1917, 5, 179.
- 122 - BLOCH Br. and SCHAAF F. - Pigmentst
Biochem. Z. 1925, 162, 181.
- 123 - BLOCH B. - Discussion : "Meber die F
logie der Melanoma" by MIESCHER
f. Derm. u. Syphil. 1926, 151, 405
- 124 - BLOCH B. - Das Pigment. In Jadassoh
Hand buch der Haut-und Geschlech
krankheiten. BERLIN J. Springer 1
Bd I T1 - 434-541.
- 125 - BLOCH B. - The problem of pigment f
tien. Am. J. Med. Sc. 1929, 177,

- 126 - BLOCH B. und SCHRAFFL - Exper. Untersuchungen über den Einfluss des Ovarialhormones auf die Pigmentbildung. Arch. f. Derm. u. Syphilis 1932.
- 127 - BLOCH B. und GULDBERG.G. - Die Ursache der Schwangerschaftshyperpigmentierung. Klin. Wochenschrift 1933.
- 128 - BLOODGOOD J.C. - Excision of benign pigmented moles. J.A.M.A. 1922, 79, 576.
- 129 - BLUM H.F. - Physiological effects of Sunlight on men. Physiol. Rev. 1945, 25, 483.
- 130 - BLUM H.F. - Light and the melanin pigment of human skin. In : The biology of normal and atypical pigment cell growth Sect. Bio. NEW-YORK Acad. Sc. 1946, Nov. 15-16.
- 131 - BLUM H.F. - Light and the melanin pigment of human skin. In Biology of Melanomas Spec. Publ. NEW-YORK Acad. Sc. 1948, 388
- 132 - BOBOLA A. - Dei grandi nevi cerebriformi del cuoio capelluto e della loro ricostruzione plastica. Minerva Chir. TURIN 1956, 11, 24, 1298.
- 133 - BOGGS D.R. and FAHEY J.L. - Serum protein changes in malignant diseases. The chronic leukemias, Hodgkin's disease and malignant melanoma. J. Nat. Cancer. Inst. 1960, 25, 1381-1390.
- 134 - BOHNSTEDT R.M. - Diagnose und Differentialdiagnose des malignen Melanoms. Strahl. 1958, 107, 354.
- 135 - BOLGERT M. - Mélanose de RIEHL. Soc. Méd. Hôp. PARIS 1946, 13-14 232.
- 136 - BOLGERT M. et HABIB G. - Etude du principe mélanophoro-dilatateur urinaire, forme probable d'élimination de l'hormone mélanotrope hypophysaire. Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. PARIS 1951, 25-26 1043.
- 137 - BOLGERT M. et HABIB G. - La recherche du principe mélanophoro-dilatateur urinaire. Applications en dermatologie. Bull. Mém. Soc. méd. Hôp. PARIS 1951, 1051-1057.

- 138 - BOLGERT M. et HABIB G. - Quelques réflexions sur les mélanoses de Riehl actuelles. Ann. Derm. Syph. (PARIS) 1952, 79, 4.
- 139 - BOLGERT M., TABERNAT J., DELUZENNE R. et CORBIN J.L. - Naevus de la main suspect de malignité chez une enfant de 4 ans. ablation et greffe. Examen de la pièce opératoire. Bull. Soc. fr. Derm. et S. 1955, 62, 522-523.
- 140 - BOLGERT M. et LE SOURD M. - Essai de traitement systématique de 30 naevocarcinomes par l'électrocoagulation suivie d'autogreffe dans la quinzaine, en association avec l'administration prolongée de frénateurs hypophysaires. dans Tumeurs noires de la peau. Expansion Ed. PARIS 1962, 79-82.
- 141 - BONNAL - Pigmentation. Hypothèse. Thèse BORDEAUX 1946.
- 142 - BONSER G.M. - The pigmented tumors of the skin. Brit. J. Radiol. 1946, 19, 222 p.
- 143 - BORCEA I. - Sur l'origine du coeur, des cellules vasculaires migratrices et des cellules pigmentaires chez les Téléostéens. C.R.A.Sc PARIS 1909, 149, 688-690.
- 144 - BORREL A. - Cellules pigmentaires et associations cellulaires. C.R.S.B. 1913.
- 145 - BOUCHE J., HANNEQUIN M. et BRUKLER J. - A propos de deux cas de mélanosarcomes des fosses nasales. Ann. Oto-laryng. (PARIS) 1962, 10-11 872-876.
- 146 - BOURQUELOT E. et BERTRAND G. - Le bleuissement et le noircissement des champignons. C.R.S.B. 1895, 47, 582-584.
- 147 - BOWERS R.F. - Eleven years experience with quarterectomy for malignant melanoma. A.M.A. Arch. Surgery 1960, 81, 752.
- 148 - BOWERS R.F. - Quarterectomy : its application in malignant melanoma. Surgery 1949, 26, 523.
- 149 - BOYD E. - The growth of the surface area of the human body. Univ. Minn. Press MINNEAPOLIS 1935.

- 150 - BOYD J.D. - Argentophil cells in foetal ectodermal epithelia. J. Anat. 1949, 83, 741.
- 151 - BOYD J.D. - Argentaffin dendritic cells in urogenital epithelium of male mammalian embryos. J. Anat. 1949, 83, 83.
- 152 - BOYD J.D. - Argentaffin dendritic cells in hair follicles. J. Anat. 1950, 84, 62.
- 153 - BOYD D.P., MEISSNER W.A., WELKOFF CL. and GLADING T.C. - Primary melanoma carcinoma of oesophagus. Cancer 1954, 77, 226-270.
- 154 - BOYER F.D., LUM F.G., BALLOW G.A., LUCK J.M. and RICE R.G. - J. Biol. Chem. 1946, 162, 181.
- 155 - BRAITMAN M. - Junction nevus with spontaneous clinical disappearance. A.M.A. Arch. Dermat. 1958, 77, 721.
- 156 - BRAUER E.W., KOPF A.W., WITTEN V.H., BERMAN M., CAVE V.G. - Radioactive phosphorus in vivo diagnosis of melanoma. J.A.M.A. 1960, 172, 1753-1758.
- 157 - BRAUM - Melanosarkom der rechten Nase. Zbl. Hals-, Nas- u. Ohrenheilk. 1927, 9, 744.
- 158 - BRAUNSTEINER H., MLCZUCH F. und PAKESCH F. - Elektronen Mikroskopische untersuchungen über die Struktur von intracellularen Melanin beim Melanoblasten. Klin. Wehnschr. 1958, 36, 262.
- 159 - BREATHNACH A.S. - Melanocyte counts on human forearm skin. J. Invest. Dermatol. 1957, 29, 181-184.
- 160 - BREATHNACH A.S. - Melanocyte distribution in forearm epidermis of freckled human subjects. J. Invest. Dermat. 1957, 29, 253-261.
- 161 - BREATHNACH A.S. - An attempt to induce "pigment spread" in freckled human skin. J. Invest. Dermatol. 1959, 33, 193-201.
- 162 - BREATHNACH A.S. - Melanocyte pattern of regenerated human epidermis. Proc. Anat. Soc. J. Anat. 1960, 94.
- 163 - BRINI A. - L'origine du mélanoblaste choroïdien chez le poulet. Arch. Anat. Micros. morph. Exp. 1953, 42, 1 67-83.

- 164 - BRODERS. A.C. and Mac CARTY W.C. -
Melano-epithelioma. A report of
seventy cases. Surg. Gynec. and
Obst. 1916, 23, 28-32.
- 165 - BRODERS A.C. and FLETCHER E.M. - Evidence
in support of neuroepithelial nature
of moles. Am. J. Clin. Path. 1933, 3.
- 166 - BROWN E.E. - Lentigines : their possible
significance. Arch. Dermat. and Syph.
1943, 47, 804-815.
- 167 - BROWN F.C., D.H. WARD, and A.C. GRIFFIN -
Preparation and properties of mammali-
tyrosinase. In Pigment Cell Biology
edited by Myron GORDON 1959, 525-537.
- 168 - BROWN J.B., BYARS and LOUIS T. - Malignant
melanomas. Surg. Gynec. Obstet. 1940,
71, 409-415.
- 169 - BRUNCK J. - Über einen metastasierenden,
aber klinisch gutartig verlaufenden
Naevus mit blasig entarteten Naevus-
zellen und über deren Genese. Arch.
Dermat. u. Syph. 1953, 196, 170-175.
- 170 - BRUNCK J. - Über den kindlichen Blasenzel-
naevus. Arch. klin. u. exper. Dermat.
1957-58, 205, 49-53.
- 171 - BRUNET P.C.J. - Melanogenesis in "Progress
in the Biological Sciences in Relatio-
to Dermatology" A. ROOK Ed. Cambridge
Univ. Press LONDON and NEW-YORK 1960
15-27.
- 172 - BUCHANAN R.N. - A clinical study of mali-
gnant melanomas. Arch. of Dermat. 19
83, 447-458.
- 173 - BUCHOLZ W. - Ueber Melanoblastome in Ber-
der oberen Luft und Speisewege. Z.
Laryng. Rhinol. (Stuttgart) 1958, 37
549.
- 174 - BULLOCK W.K., THOMPSEN H.L. and GREGORY
Primary melanocarcinoma of the oesop-
hus. The third histologically proved
case. Cancer 1955-6 578-580.
- 175 - BURCH F.E. and CAMP W.E. - Results of ir-
radiation of malignant melanomas of th-
uveal tract. Tr. Am. Acad. Ophth. 19
335.

- 176 - BURGUN M.R. - Deux cas de mélanome malin chez des enfants. Bull. Soc. franç. dermat. et syph. 1952, 59, 494.
- 177 - BURKE D., ALGIRE G.H., HESSELBACH M.L., FISCHER C.E., LEGALLAIS F.Y. - Tissue metabolism of transplanted mouse melanomas with special reference to characterization by paraphenylenediamine. Biology of Melanomas (R.W. Miner and Myron GORDON eds) Spec. Publ. N. Y. Acad. Sci. 1948, 4, 437-446.
- 178 - BURKE J.W. - Transilluminator. Tr. Am. Ophth. Soc. 1936, 34, 239.
- 179 - BURNET J.M. and St JOHN E. - Primary melanosarcoma of the oesophagus. Radiology 1951, 57, 868-870.
- 180 - BUTLER T.H. - Recurrence of an intraocular sarcoma in the opposite orbit. Tr. Ophth. Soc. U. Kingdom 1929, 49, 439.
- 181 - BUTTERWORTH T., KLAUDER J.V. - Malignant melanomas arising in moles. J.A.N.A. 1934, 102, 739-745.
- 182 - BYERS W.G.M. and MACMILLAN J.A. - Treatment of sarcoma of the uveal tract. Arch. Ophth. 1935, 14, 967.
- 183 - CABANNE F. et COUDERC P. - Mélanose colique généralisée idiopathique. Etude anatomoclinique et histo-chimique d'une observation. Annales An-Path. 1963, 8, 4, 609.
- 184 - CABY F. - Un cas de tumeur mélanique à début traumatique et à évolution prolongée. Sem. Hôp. 1965, 41, 497-498.
- 185 - CADE S. - Malignant melanoma. An. Royal. Col. Surg. England 1961, 28, 331.
- 186 - CAFFAREL H. - Apport de la chimiothérapie en circulation extra-corporelle dans le traitement des mélanomes malins. Thèse, MONTPELLIER 1963.
- 187 - CAHANE - Recherche sur l'action mélanophorique dans les tissus et les hormones. Sem. Hôp. 1936, 15, 11.
- 188 - CAILLIAUX - Note sur le pH dermo-épidermique dans la mélanogénèse. Ann. Derm. Syph. 1951, 78, 1, 42.

- 189 - CAJAL S.R. - Trabajos inst. Cajal invest. biol. MADRID 1914, 12, 127.
- 190 - CALIGARIS - Contributo allo studio clinico patogenetico dei melanomi nasali. Minerva otorinolaryng. 1956, 6, 5, 289.
- 191 - CALLENDER G.R. - Malignant melanotics tumors of the eye. A study of histologic types in 111 cases. Tr. Am. Acad. Ophth. 1933, 25, 193.
- 192 - CALLENDER G.R. and WILDER H.C. - Melanoma of the choroid: the prognostic significance of argyrophil fibers. Am. J. Cancer 1935, 25, 251.
- 193 - CALLENDER G.R., WILDER H.C. and ASH J.E. - 500 melanomas of the choroid and ciliary body followed five years or longer. Am. J. Ophth. 1942, 25, 962-967.
- 194 - CALVET J., HEMOUS G., SON QUI et COAUDAU H. - Naevus-carcinome ethmoïdo-orbitaire. J. fr. Oto-rhino-laryng. 1958, 75, 357-360.
- 195 - CALVET J., RIBET A., et FOURNIE E. - Naevus-carcinomes de l'oesophage. Ann. Oto-laryng. (PARIS) 1962, 79, 3, 211-217.
- 196 - CAREY E.J. - Am. J. Pathol. 1942, 18, 237.
- 197 - CARGILL L.V. and MAYOU S. - A case of fibrosarcoma of the choroid. Tr. Ophth. Soc. U. Kingdom 1907, 27, 149.
- 198 - CARLBERG O. - Melanosis of the eyeball and melanosisarcoma. Acta Ophth. 1940, 18, 3.
- 199 - CARLETON A. and BIGGS R. - Diffuse mesodermal pigmentation with congenital cranial abnormality. Brit. J. Derm. 1948, 60, 1.
- 200 - CARLUCCI G.A. and SCHLEUSSNER R.C. - Primary melanoma of lung: case report. J. thorac. Surg. 1942, 11, 643.
- 201 - CARNEY R.G. - Incontinentia pigmenti. A report of five cases and review of the literature. A.M.A. Arch. Dermat. and Syph. 1951, 64, 126-135.
- 202 - CARTER R.B. - Case of sarcoma of both irides. Tr. Clin. Soc. LONDON 1874, 7, 1.
- 203 - CASATI M.J. - Tumeur mélanique des fosses nasales. J. Sci. Méd. LILLE 1899, 22, 1.

- 204 - CASTELAIN C. et G. - Intérêt du nucléotype en cytologie cancéreuse. Presse Médicale 86, 1957 1946-47.
- 205 - CASTELAIN G. et C., AUPERIN R. - Cytodiagnostic extemporané et cytopronostic des tumeurs pigmentées de la peau. Presse Médicale 1960, 68, 1210-1212.
- 206 - CATALANO G.B. and MADONIA T. - Distribution et aspects du pigment dans les structures labyrinthiques. Rev. Laryng. (BORDEAUX) 1962, 11-12, 1141-1158.
- 207 - CATAN R., ACAR J., RANGIER M., JOUBAUD A. et HABIB R. - Maladie de Dubin et Johnson avec mélanurie. Sem. Hôp. PARIS 1960, 55, 3019-3021.
- 208 - CATLIN D. - Melanomas of the skin of the head and neck. Ann. Surg. 1954, 140, 796.
- 209 - CAUDIERE H. - Recherches sur l'évolution des cellules pigmentaires dans certains épithéliomas envahissant l'épiderme. Ann. Anat. Path. 1926, 3, 119-145.
- 210 - CAWLEY E.P. and CURTIS A.C. - Lentigo senilis. Arch. Dermat. and Syph. 1950, 62, 635-641.
- 211 - CAWLEY E.P. - Genetic aspects of malignant melanoma. A.M.A. Arch. Dermat. and Syph. 1952, 65, 440-450.
- 212 - CAWLEY E.P. - Extramammary Paget's disease. Am. J. Clin. Pathol. 1957, 27, 559-566.
- 213 - CHALLICE C.E. and LACY D. - Nature 1954, 174, 1150.
- 214 - CHALMAGNE J. - Un cas de cancer mélanique de l'oesophage. Acta Oto-rhino-laryng. belg. 1951, 5, 76-79.
- 215 - CHAMBERS R. and FELL H.B. - Proc. Roy. Soc. LONDON 1931, B. 109, 380.
- 216 - CHAMPY C. et DEMAY. - Etude du mécanisme de l'influence de la chalone ovarienne sur les plumes. C.R.S.B. 112, 865, 1933.
- 217 - CHANCE B. - Sarcoma of choroid in a shrunken globe exhibiting fibrous formation about the tumor. Am. J. Ophth. 1934, 17, 48.
- 218 - CHANG J.P., SPEECE A.J. and RUSSEL W.O. - Histochemical aspects of enzymes, lipids, polysaccharides, and nucleic acids in human melanomas. In Pigment Cell Biology 1959, 359-371.

- 219 - CHANG J.P. and RUSSEL W.O. - Chemical and histochemical studies of tyrosinase in human melanoma and related lesions. Proc. Amer. Assoc. for Cancer Research 1959, 3, 1, 12.
- 220 - CHAOUL H. und GREINER K. - Die Behandlung des malignen melanoms mit der Röntgen-Nahbestrahlung. Strahl. 1936, 46, 40.
- 221 - CHARACHE H. - Malignant melanoma in the american negro. N.Y. St. J. Med. 1950, 13-69.
- 222 - CHARLES A. et SMIDY F.G. - The tonofibrils of the human epidermis. J. Inv. Dermatol. 1957, 29, 327.
- 223 - CHARLES A. and INGRAM J.T. - Electron microscope observations of the melanocytes of the human epidermis. J. Biophysic. and Biochem. Cytol. 1959, 6, 41-44.
- 224 - CHARNLEY W. - Case of sarcoma of the iris removed by operation. Ophth. Rev. 1892, 11, 69.
- 225 - CHASE H.B. and SMITH V.W. - Zoologica 1950, 35, 24-25.
- 226 - CHASE H.B., RAUCH H., SMITH V.W. - Critical stages of hair development and pigmentation in the mouse. Physiol. Zool. 1951, 24, 1-10.
- 227 - CHASE H.B. and HUNT J.W. - Pigment cell damage in hair follicles with relation to X-Rays and oxygen. In pigment cell Biology 1959, 537-549.
- 228 - CHATELLIER - Pseudo- lymphome cervical de nature naevo carcinomateuse chez un nourrisson. Ann. Derm. et Syph. 1924, 352-354.
- 229 - CHAUDHRY A.P., BURKE R.J. and CORLIN R.J. - Malignant melanoma of the oral cavity. Report of a case. Oral Surg. 1960, 13, 1.
- 230 - CHAVIN W. - Pituitary hormones in melanogenesis. In Pigment Cell. Biology 1959, 63-85.
- 231 - CHOLNOKY (de) T. - Malignant melanoma. A clinical study of one hundred seventy cases. Ann. Surg. 1941, 113, 392-410.

- 260 - CONDE J., NEVES DA SILVA J.G., PENA A., - Melanome intraoral. Argivo de Pathologia LISBONNE 1963,35, 211-220.
- 261 - CONLEY J.J. - Management of malignant tumors of the scalp. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1964,114, 976-984.
- 262 - CONWAY H., JEROME A.P. - Nevi and melanomata of the face. Plast. Reconstr. Surg. 1954,14, 200.
- 263 - CONWAY H. and RIFFITH B.H.- Carcinolytic effects of triethylenphosphoramid (T.E.P.A.) and triethylenlthiophosphoramid (Thio T.E.P.A.). Cancer Res. 1958,95, 994.
- 264 - CONZAGRA R. - Melanomas das micosas. J.Méd. (Porto) 1950,16, 403, 989-996
- 265 - CORDES F.C. and HOGAN M.J. - Primary malignant melanoma of the optic disc. Tr. Am. Ophth. Soc. 1948,46, 201-217.
- 266 - CORDES F.C. and COOK R.D. - Simultaneous bilateral primary ocular malignant melanoma. Tr. Am. Ophth. Soc. 1949,47, 80.
- 267 - CORNBLEET T. - Vitamine C and pigment. Arch. Dermat. and Syph. 1937,35, 471-479.
- 268 - COSTE J. - Radiothérapie des naevo carcinomes. B.A.A.F.C. 1936.
- 269 - COSTELLO M.J., FISHER S.B. and DEFEO C.P.,- Freckle melanotic : lentigo maligna. A.M.A. Arch. Dermat. and Syph. 1959,80, 753-771.
- 270 - COUCH C.D. Jr. and KAUFMAN M. - Junctional nevus of palate ; report of case. J. Oral. Surg. 1956, 14, 334-336.
- 271 - COUPERUS N., RUCKER R.C. - Early diagnosis of malignant melanomas of the skin. California Med. 1953,78, 21-24.
- 272 - COUPERUS N. and RUCKER R.C. - Histopathological diagnosis of malignant melanoma. A.M.A. Arch. Dermat. and Syph. 1954,70, 199-216.
- 273 - COWDRY E.V.A. - Microscopic and chemical properties of precancerous lésions. Science : 1945,102, 165-168.

- 274 - COWDRY E.V.A. - A textbook of histology
4. th ed. Philadelphia : Lea et Febige
1950.
- 275 - CREECH O.J., RYAN R.E., KREMENTZ E.T. -
Treatment of melanoma by isolation-
perfusion technique. J.A.M.A. 1959,16
339-343.
- 276 - CREECH O.J., RYAN R.E., KREMETZ E.T. - Regi
nal chemotherapy by isolated perfusio
in the treatment of melanoma of the
extremities. Plast. Reconstr. Surg.
1961,28,4, 333-347.
- 277 - CREMONESI G. - Su.un eccezionale reperto
di sarcoma melanotico primitivo della
laringe. Minerva otorinolaryng. (Torin
1956,6,333-340..
- 278 - CROCQUEFER M. - Un cas de tumeur mélaniqu
multiple du palais. Rev. Stomatol.
(PARIS) 1952,53, 843-847.
- 279 - CRONIN T.D. - Extensive pigmented nevi on
hair bearing areas. Plast. Reconstr.
Surg. 1953,11, 94-106.
- 280 - CROZET. - Considération statistique sur
les tumeurs malignes des fosses nasal
et cavités accessoires. Rev. Laryng.
BORDEAUX 1948,3, 177-186.
- 281 - CULBERSON J.D. and HORN R.C. Jr. - Paget's
disease of the nipple. Review of twen
five cases with special reference to
melanin pigmentation of "Paget cells"
A.M.A. Arch. Surg. 72, 224-231.
- 282 - CURTH H.O. - The two types of acanthosis
nigricans. In Pigment cell Growth
Academic Press N.Y. 1953, 159-171.
- 283 - CURTISS C. and KOSINSKI A. - Primary mela
noma of the larynx. Report of a case
and review of the literature. Cancer
(Philadel.) 1955,8,5, 961-963.
- 284 - DA COSTA C. - Eléments d'embryologie. 194
MASSON PARIS.
- 285 - DALAND E.M. and HOLMIS J.A. - Malignant
melanomas : a clinical study. New Eng
J. Med. 1939,220, 651-660.

- 286 - DALAND E.M. - Malignant melanoma. New Engl. J. Med. 1959, 260, 453.
- 287 - DALTON A.J. and FELIX D.M. - Phase contrast and electron micrography of the Cloudman S 91 mouse melanoma. In Pigment cell growth H. GORDON Ed. Academic Press N.Y. 1953, 267-274.
- 288 - DALTON A.J. - In Fine structure of cells. Proc. VIII. th. Intern. Congr. Cell. Biol. Leiden 1954 Interscience Publishers N.Y. 1956.
- 289 - DALTON A.J. - J. Biophys. Biochem. Cytol. 1956, 2, Suppl. 79.
- 290 - DALTON A.J. - Organization in benign and malignant cells. Lab. Invest. 1959, 8, 510-537.
- 291 - DALTON H.C. and KRASSNER Z.P. - Role of genetic pituitary differences in Larval Axolotl pigment development. In Pigment cell biology 1959, 51, 63.
- 292 - DALTON A.J. - Golgi Apparatus and secretion granules. IV : Electron microscopy. The Cell Vol. II Ed. J. BRACHET Acad. Press N.Y. 1961, 607-618.
- 293 - DANNEEL R. and WEISSENFELS - Die Herkunft der melanoblasten in den Haaren des Menschen und ihr Verbleib bei Haarwechsel Biol Zeutr. 1953, 72, 630-643.
- 294 - DANNEEL R. and CLEFFMANN G. - Die Einwanderung der Pigmentzellen in die Haut und die Haare bei Nagetieren. Biol Zeutr. 1954, 73, 414-428.
- 295 - DARGENT M. - Valeur des interventions chirurgicales larges dans le traitement du mélanome cutané malin adénogène. J. Elec. Radiol. Franç. 1956, 37, 272.
- 296 - DARGENT M., COLON J., DE MOURGUES M., MONTOYA M. - Essai d'étude étiologique et thérapeutique du mélanoblastome cutané malin. Ann. Chir. 1960, 14, 1157-1186.
- 297 - DARGEON H.W., EVERSOLE J.W., and DEL DUCA V. - Malignant melanoma in an infant. Cancer 1950, 3, 299.

- 298 - DARIER et CIVATTE - Naevus carcinome chez un nourrisson. Bull. Soc. franç. derma et Syph. 1910, 6, .
- 299 - DARIER J. - A textbook of Dermatology. Lea and Febiger Ed. 1920 Philadelphia and NEW-YORK.
- 300 - DARIER J. - Le mélanome malin mésenchymateux ou mélanosarcome. B.A.F.E.C. 1925, 14, 221-249.
- 301 - DAS GUPTA T. and BRASFIELD R. - Malignant melanoma of unknown primary origin. Surg. Gyn. Obst. 1963, 117, 341-345.
- 302 - DAS GUPTA T. et BRASFIELD R. - Metastatic melanoma. a clinicopathological study Cancer 1964, 17, 1323-1339.
- 303 - DAS GUPTA T. et Mc NEER G. - The incidence of metastasis to accessible lymph nodes from melanoma of the trunk and extremities: its therapeutic significance. Cancer 1964, 17, 897-911.
- 304 - DAS GUPTA T. et BRASFIELD R. - Subungual melanoma. Ann. Surg. 1965, 161, 545-552.
- 305 - DAVENPORT R.C. - A family history of cho-roidal sarcoma. Brit. J. Ophth 1927, 11, 443.
- 306 - DAVIDSOHN C. - Melanotische Geschwülste der Nebenniere mit zahlreichen Metastasen Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1er novembre 1906, 44, 1802.
- 307 - DAVIDSOHN C. - Das Melanom der Nebenniere Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft 1909, 13, 287-295.
- 308 - DAVIDSON J.N. - Biochem. J. 1945, 39.
- 309 - DAVIS M.E., BOYNTON M.W., FERGUSON J.H. and ROTHMAN'S. - Studies on pigmentation of endocrine origin. J. Clin. Endocrinol 1945, 5, 138-146.
- 310 - DAWSON E.K., INNES J.R.M. and HERVEY W.F. - Debatable tumours in human and animal pathology Melanoma. Edinburgh N.J. 1939, 46, 695-716.
- 311 - DAWSON J.W. - The melanomata, their morphology and histogenesis. A study of cell origins and transformations with critical discussion on aspects of tumour growth and clinical review. Edinburgh N.J. 1925, 32, 501-732.

- 312 - DEBRAY C., ROUX M., PUYAUBERT J., MARIE R.,
et VILAIN R. - Tumeur mélanique de l'iléon
à forme anémique. Métastase d'un mé-
lanome malin de la gencive. Presse Mé-
dicale 1953, 61, 67, 1358-1360.
- 313 - DECHOLNOKY T. - Malignant melanoma ; clini-
cal study of 117 cases. Ann.Surg.
1941, 113, 392-410.
- 314 - DE COULON A. - Etude du pigment retiré d'un
mélanome de cheval. Compt. rend. Soc.
de Biol. 1920, 83, 1451-53.
- 315 - DEGOS R. - Dermatologie Flammarion éd.
1953-1962.
- 316 - DEGOS R. et CIVATTE J. - Naevus carcinome
après destruction d'un naevus stric-
tement dermoépidermique. Soc. franç.
de Dermat. et Syph. 1958, 69, 68A.
- 317 - DEGOS R. - Les naevus carcinomes. Revue du
Praticien 1965, Tome XV n°9 1047-1072.
- 318 - DELACRETAZ J. and JAEGER H. - Sur deux
cas de mélanomes juvéniles (de Spitz)
Oncologia 1957, 10, 80-85.
- 319 - DELACRETAZ J. - Le traitement actuel des
mélanomes malins. Gaz. Med. France
1961, 68, 1317-1726.
- 320 - DELAGE J. et PORTE A. - Etude au micros-
cope électronique de la mélanogénèse
dans des mélanocytes de poisson.
Bull. Inst. Océanogr. Monaco N° Spécial
1 D (1er congrès intern. d'Aquariolo-
gie 1960) 117-120.
- 321 - DELARUE, ORCEL, et MARSAN - Valeur et
indications des méthodes cytologiques.
Sem. Hôp. 18 juin 1959, 50.
- 322 - DEL MAGRO A. - I melanomi maligni dell'
orecchio esterno. Arch. De Vecchi Anat.
pat. 1950, 15, 1267-1278.
- 323 - DEL RIO HORTEGA - Algunas Observaciones
sobre los cromoblastos de la piel
humana. B. Soc. Esp. Hist. Nat. 50è an-
nivers. 1921.
- 324 - DEMONT G. - Mélanosarcome de la joue. Arch.
belges Derm. 1956, 12, 311.

- 325 - DENTON C.R., LERNER A.B. et FITZPATRICK T.
Inhibition of melanine formation by
chemical agents. J. Invest. Derm. 195
119, 18.
- 326 - DEPAULIS M.J. - Les problèmes chirurgicaux
posés par les naevi pigmentaires et p
leux. J. Méd. de BORDEAUX, 1963, 140,
1523-1526.
- 327 - DERIVEREY J.P. - Contributions anatomo-
cliniques à l'étude des naevo carcino-
mes cutanéomuqueux. Thèse Médicale
TOULOUSE 1953, n° 83 130pages.
- 328 - DERRICK J.R. and THOMPSON J.A. - Fatal
malignant melanoma in Negro child.
Pediatrics 1958, 21, 222-225.
- 329 - DESHAYES P., LAUMONIER R. et GEFFROY Y. -
Métastases osseuses d'un mélanome
malin. Sem. Hôp. PARIS 1962, 38,
1335-1344.
- 330 - DESMONS M., RAMIOUL H. - Essaimage néo-
plasique périlymphatique après lym-
phographie dans un cas de tumeur mé-
lanique du pied. J. Radiol. et Elec-
trol., 1964, 45, 703-706.
- 331 - DICK J.C., RITCHIE G.M. and THOMPSON H. -
Histological differentiation between
phaco chromocytoma and melanoma of
the supra renal gland. Journal of
clinical Pathology 1955, vol. 8 n° 2
89-98.
- 332 - DICKSON J.A. and JARMAN T.F. - Subungual
melanoma in Negroes. Ann. Surg. 1932
95, 470-473.
- 333 - DICKSON R.J. - Malignant melanoma. A
combined surgical and radiotherapeuti-
c approach. Amer. Roentg. Rad. Nucl. Me-
1958, 79, 1063.
- 334 - DIGGLE F.H. - Melanoma of the ethmoid. J
Laryng. 1939, 54, 254-285.
- 335 - DIXON L. - Cases of sarcoma of choroïdan
retinitis albuminurica. Tr. Am. Oph.
Soc. 1878, 2, 432.
- 336 - DIXON H.A. - Melanotic sarcoma with ex-
treme melanosis ; report of case.
Arch. Dermat. et Syph. 1938, 38, 574-

- 337 - DJUMABAEVA D.B. - Méthodes cytologiques dans le diagnostic des tumeurs pigmentées de la peau. Vop. Onkol., 1964, 10, 39-46.
- 338 - DOBSON L. - Prepubertal malignant melanomas; report of 2 cases. Am. J. Surg. 1955, 89, 1128-1135.
- 339 - DOCKERTY M.B., GHORMLEY R.K., KENNEDY R.L.J. and PUGH D.G. - Albright's syndrome (polyostotic fibrous dysplasia with cutaneous pigmentation in both sexes and gonadal dysfunction in females). Arch. Int. Med. 1945, 75, 357-375.
- 340 - DOHERTY W.B. - Cases of melanosis oculi with microscopie finding. Am. J. Ophth. 1927, 10, 1.
- 341 - DORNER M. and REICH E. - Oxidative phosphorylation and some related phenomena in pigment granules of mouse melanomas. Biochim. et biophys. Acta 1961, 48, 534-546.
- 342 - DORRIS F.S. - The production of pigment in vitro by chick neural crest. Roux arch. 1938, 138, 323-334.
- 343 - DORRIS F.S. - The production of pigment by chick neural crest graft to the 3 day limb bud. J. Exp. Zool. 1939, 80, 315-345.
- 344 - DORSEY C.S. and MONTGOMERY H. - Blue nevus and its distinction from mongolian spot and nevus of ota. J. Invest. Derm. 1954, 22, 225-236.
- 345 - DRIVER J.R., Mc VICAR D.N. - Cutaneous melanomas : a clinical study of 60 cases. J.A.M.A. 1943, 121, 413-420.
- 346 - DROCHMANS P. - Etude au microscope électronique du mécanisme de la pigmentation mélanique. Arch. belges Derm. 1960, 16, 155-163.
- 347 - DROCHMANS P. - Electron microscope studies of epidermal melanocytes and the fine structure of melanin granules. J. of Biophys. and Biochem. Cytol. 1960, vol. 8 n° 1 165-180,

- 348 - DUBITS A und SZABO B. - Kongenitales Melanokorzinom des Oberkiefers. Mschr. Kinderheilk 1935, 63, 294.
- 349 - DUBOIS-FERRIERE Henri - La moelle dans le mélanome malin. Helv. med. Acta 1946, 13, 3 et 4, 319-322.
- 350 - DUBREUILH M.W. - De la mélanose circonscrite précancéreuse. Ann. de dermat. et Syph. 1912, 3, 129-151 et 205-230.
- 351 - DUBUY H.G., WOODS M.W., BURK D., LACKEY M. Enzymatic activities of isolated amelanotic and melanotic granules of mouse melanomas and a suggested relationship to mitochondria. Jour. Natl Cancer Inst. 1949, 9, 325-336.
- 352 - DUBUY H.G., WOODS M.W., and SHOWACRE J.L. Glycolytic activities of slices and subcellular fractions of the Cloudman S 91 mouse melanoma compared to a transplantable hepatoma and normal liver. In Pigment Cell Growth Academic Press N.Y. 1953, 335-353.
- 353 - DUESBERG J.P. et LAVIGNE J. - Considérations sur 98 cas de mélanomes malins. IX^e Congrès des Dermatologistes de langue française Lausanne juin 1956.
- 354 - DUFOURMENTEL C. et MOULY R. - Chirurgie plastique. Flammarion Edit. PARIS 1956.
- 355 - DUFOURMENTEL C. - Traitement chirurgical des naevi pigmentaires bénins. Dans Les tumeurs noires de la peau. L'expansion Editeur PARIS 1962, 33-42.
- 356 - DUFOURMENTEL C., MOULY R. et PREAUX J. - A propos de 170 cas de naevo carcinomés opérés. Dans Tumeurs noires de la peau Expansion éditeur PARIS 1962, 83-85.
- 357 - DUKE-ELDER S. - Diseases of the inner eye In Textbook of ophthalmology. St Louis The C.V. Mosby Company 1941, vol. 3 2512.
- 358 - DUNNINGTON J.H. - Intraocular tension in cases of sarcoma of the choroid and ciliary body. Arch. Ophth. 1938, 20, 3

- 359 - DUPERRAT B. - Stade initial d'un naevo-carcinome. Pathologie 1949,9.
- 360 - DUPERRAT B. - Considérations à propos des naevi mélaniques. Bull. Ass. franç. Cancer 1953,40,463.
- 361 - DUPERRAT B. - Suppurations folliculaires torpides sans les naevi mélaniques. Ann. Derm. et Syph. 1954,81, 251.
- 362 - DUPERRAT B. - Le mélanome juvénile. Bull. Soc. franç. dermat. et syph. 1955,62, 500-504.
- 363 - DUPERRAT B. - Le mélanome juvénile (mélanome de Sophie Spitz). IX^e congrès des Derm. et Syph. de Lausanne. Juin 1956, 109.
- 364 - DUPERRAT B. - Les mélanomes malins (étude clinique). Revue du Praticien 1957 n°9 925-936.
- 365 - DUPERRAT B. et MONFORT - Ostéo naevus de Nanta. Arch. Derm. syph. 1958,65,4, 514-516
- 366 - DUPERRAT B. - Précis de Dermatologie. PARIS Maloine 1959.
- 367 - DUPERRAT B. et DUFOURMENTEL Cl. - Etude du mélanome juvénile (d'après 40 cas personnels). Minerva Dermatologica 1959, 34, 190.
- 368 - DUPERRAT B. - Etude anatomoclinique des naevi mélaniques cutanés chez l'adulte. Dans Les Tumeurs noires de la peau. L'expansion Edit. PARIS 1962, 7-22.
- 369 - DUPERRAT B. - La mélanose circonscrite précancéreuse de Dubreuilh. Etude histologique. Ann. Dermat. et Syph. 1962,89, 319-332.
- 370 - DUPERRAT B. - Le panaris mélanique (étude basée sur 14 cas personnels). Sem. Hôp. PARIS 1962,38,5, 304-313.
- 371 - DUPONT A. - Remarques sur quelques images histologiques observées dans des mélanomes malins. Bull. Soc. franç. Dermat. et Syph. 1935,42, 1293-1306.
- 372 - DUPONT A. et VANDAELE R. - Note sur 4 cas de mélanomes juvéniles de SPITZ. Arch. belges dermat. et syph. 1957, 13, 217-220.

- 373 - DURLACH J. - Schéma du contrôle endocrinien de la mélanogénèse et physiopathologie des mélanodermies endocriniennes. Sem. Hôp. PARIS (Path. et Biol.) 1956,6, 531-552.
- 374 - DU SHANE G.P. - Science 1934,80, 620-621.
- 375 - DUSHANE G.P. - An experimental study of origin of pigment cells in Amphibia. J. Exp. Zool. 1935,72, 1-31.
- 376 - DUSHANE G.P. - The role of embryonic ectoderm and mesoderm in pigment production in Amphibia. J.Exp. Zool. 1939,82 : 193-215.
- 377 - DUSHANE G.P. - The embryology of vertebrate pigment cells Part 1 : Amphibia. Part 2 : Birds. Quart. Rev. Biol. 1943, 18 : 109-127. 1944, 19(2) 90-117.
- 378 - DUSHANE G.P. - The development of pigment cells in vertebrates. In Biology of Melanomas 1948,4,1-16 N.Y. Acad. Sci. Spec. Publs.
- 379 - DUVERNE J. et PRUNIERAS M. - 3 cas de mélanomes juvéniles. Bull. Soc. franç. dermat. et syph. 1956,63, 259-265.
- 380 - DUVERNE J. et PRUNIERAS M. - Mélanome juvénile et mélanome malin. IX^e congrès des Dermatologistes de langue française. Lausanne Juin 1956.
- 381 - DUVERNE J., TOGNET, MOUNIER, COUDERT et PRUNIERAS - Mélanose généralisée congénitale mortelle chez un nourrisson. Discussion du diagnostic. IX^e congrès des Dermatologistes de langue française. LAUSANNE Juin 1956.
- 382 - EATON W.L. and FERGUSON J.P. - A retinoblastic teratoma of epididymis. Case report. Cancer 1956,9, 718.
- 383 - EBERT M.H. - Multiple pigmented nevi. Arch. Derm. and Syphil. 1938,37,1.
- 384 - EDDOWES - Pigmented hairy mole benefited by impetigo contagiosa. Proceedings the Royal Soc. of med. (sect. Derm.) août 1919,47.
- 385 - EDWARDS E.A. and DUNTLEY S.Q. - The pigments and color of living human skin. Am. J. Anat. 1939,65, 1-33.

- 386 - EDWARDS E.A. - Analysis of skin color in living human subjects by spectrophotometric means. In Pigment Cell Growth. Academic Press N.Y. 1953, 149-156.
- 387 - EHRLICH P. - Zeutr. med. Wiss. Reprinted in P. Ehlich's "collected papers", Vol.I, 497-499. Pergamon Press N.Y.
- 388 - EHRLMANN R.L., YOUNGE P.A. and LERCH V.L. The exfoliative cytology and histogenesis of an early primary malignant melanoma of the vagina. Acta Cytologica 1962,6,3, 245-254.
- 389 - EHRLMANN S. - Untersuchungen über die Physiologie und Pathologie des Hautpigmentes. Vierteljahrschrift. Dermat. u. Syph. 1885,12 (13).
- 390 - EHRLMANN S. - Beitrag zur Physiologie der Pigmentzellen nach Versuchen und Farbewechsel der Amphibien. Arch. Derm. u. Syph. 1892-24.
- 391 - EHRLMANN S. - Das Melanotische Pigment und die Pigmentbildenden Zellen des Menschen und die Wirbel tiere in ihrer Entstehung. Bibliotheca Medica Cassel 1896
- 392 - EHRLMANN S. - Die Pigmentanomalien. Handb. der Hautkrankheiten 1905,2, 750-789.
- 393 - EKBLAD G.H. - Treatment of benign pigmented moles. Arch. Derm. 1954,70,4, 399.
- 394 - ELLER J.J. and ELLER W.D. - Tumors of skin: benign and malignant. Philadelphia Lea 1951.
- 395 - ELLINGER F. - Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1940,45, 148-150.
- 396 - ELLIS F. - The radiosensitivity of malignant melanoma. Brit. J. Radiol. 1939, 12, 327.
- 397 - EMONIN - Les sarcomes mélaniques du nez. Thèse LYON 1922.
- 398 - ENGELL H.C. - Cancer cells in the blood : a 5 to 9 years follow-up study. Ann. Surg. 1959,149, 457-461.
- 399 - EPPINGER H. - Ueber Melanurie. Biochem. Z 1910,28, 181.

- 400 - ERMIN R. and GORDON M. - Regeneration of melanomas in fishes. *Zoologica* 1955, 40, 53-83.
- 401 - EŞTRADE J. - Etude analytique de 120 cas naevo carcinomes. *Bull. Ass. Franç. Cancer* 1953, 40, 129-158.
- 402 - EVANS W.A., LEUCUTIA T. - The treatment of melanotic tumors of the skin : pigmented moles and malignant melanomas. *Amer. J. Roentgenol* 1931, 26, 236.
- 403 - EVANS W.C. and RAPER H.S. - *Biochem. J.* 1937, 31, 2162.
- 404 - EVELYN K.A. - *J. Biol. Chem.* 1936, 115, 63.
- 405 - EWING J. - Problems of melanoma. *Brit. M.* 1930, 2 852-856.
- 406 - EWING J. - Neoplastic diseases, a treatise on tumors. W.B. Saunders Co Philadelphia 1949.
- 407 - EWING H.R. and POWELL T. - Some observations on the diagnosis of clinically pigmented skin tumors. *Brit. J. Surg.* 1951, 38, 152, 440-454.
- 408 - FABRE J., MAISONOBE L. et COLL J. - Mélérome malin des fosses nasales. *Toulouse méd.* 1954, 55, 887-893.
- 409 - FANCONI A. - Nevrocutaneous melanoblastosis with hydrocephalus communicans. *Helv. Paediat. Acta* 1956, 11, 376-402.
- 410 - FARNELL F.J. and GLOBUS J. - Primary melanoblastosis of the lepto meninges and brain. *Arch. Neurol. and Psychia.* 1931, 25, 803.
- 411 - FARQUHAR M.G. and RINEHART J.F. - *Endocrinology* 1954, 54, 516.
- 412 - FARQUHAR M.G. - *Lab. Invest.* 1956, 5, 317.
- 413 - FARQUHAR M.G. and WELLINGS S.R. - *J. Bio phys. Biochem. Cytol.* 1957, 3, 319.
- 414 - FARRIS J.M. - Origin and treatment of malignant melanoma. *California Med.* 1978, 110-116.
- 415 - FANCETT D.W. and SELBY C.C. - Observations of the fine structure of the turtle atrium. *J. Biophysic. and Biochem. C.* 1958, 4, 63.

- 416 - FELSHER Z., RUBIN L. and ROTHMAN S. -
Studies on the darkening of freckles.
Dermatologica 1947, 94, 280-285.
- 417 - FERREIRA-MARQUES J. - Contribução para
o estudo da histologia e genese dos
elementos de Langerhans na pelle
humana.
Thesis Lisboa 1941.
- 418 - FERREIRA-MARQUES J. - Arch. Dermatol. u.
Syphilis 1951, 193, 191-250.
- 419 - FICK A. - Case of sarcoma of the iris
(case quoted by Wood and Pusey).
Cor. - Bl. f. Schweiz. Aerzte 1900.
- 420 - FIELD H.J., ACKERMAN L., and KANNERSTEIN M.
Melanotic tumor of the maxilla in an
infant. Case report. J. Newark Beth
Israel Hosp. 1950, 1, 286.
- 421 - FIGGE F.H.J. - J. Exp. Zool. 1938, 78, 4,
471.
- 422 - FIGGE F.H.J. - J. Cell. and Comp. physiol.
1940, 15, 233.
- 423 - FIGGE F.H.J. - Factors regulating the
formation and the physical and chemical
properties of melanin. In the Biology
of Melanomas. N.Y. Acad. Sc. 1948, 405.
- 424 - FINDLAY G.H. - The histology of Sutton's
naevus. Brit. J. Dermat. 1957, 69, 389.
- 425 - FINZI A. - Melanoblastoma primitivo del
rinofaringe (considerazioni anatomo-
cliniche su di un caso de personale
osservazione). Arch. ital. Otol. 1954,
65, 860-872.
- 426 - FISHER und HELMUT - Ueber einen Fall von
Melanocarcinom des hartem Gaumens. Diss.
Z. Krebsforsch. 1932, 36, 108.
- 427 - FISHER E.R. - Malignant melanoma of the
skin and mucous membranes malignant
blue nevus. A.M.A. Arch. Derm. Syph.
1956, 74, 227.
- 428 - FITZPATRICK T.B., BECKER S.W. Jr., LERNER A.B.
and MONTGOMERY H. Tyrosinase in human
skin: demonstration of its presence
and its role in human melanin formation.
Science 1950, 112, 223-225.

- 429 - FITZPATRICK T.B. - Human melanogenesis ; the tyrosinase reaction in pigment cell neoplasm with particular reference to the malignant melanoma : preliminary report. Arch. Dermatol. and Syphilol. 1952,65, 379-391.
- 430 - FITZPATRICK T.B. and LERNER A.B. - Terminology of pigment cells. Science 1953, 117, 640.
- 431 - FITZPATRICK T.B. and LERNER A.B. - Biochemical basis of melanine pigmentation. A.M.A. Arch. Derm. Syph. 1954,69, 133.
- 432 - FITZPATRICK T.B., MONTGOMERY H. et LERNER A.B. - Pathogenesis of generalized dermal pigmentation secondary to malignant melanoma and melanuria. J. Invest. Dermatol. 1954,22, 163-172.
- 433 - FITZPATRICK T.B. and KUKITA A. - A histochemical autoradiographic method for demonstration of tyrosinase in human melanocytes, nevi and malignant melanoma. J. Invest. Dermatol. 1956,26, 173-183.
- 434 - FITZPATRICK T.B., ZELLER R., KUKITA A. and KITAMURA H., Ocular and dermal melanocytosis. A.M.A. Arch. Ophth. 1956,58, 830-832.
- 435 - FITZPATRICK T.B., BRUNET P. et KUKITA A. - The nature of hair pigment. In Biology of Hair Growth. Chapter 13 (W. Montagna and R.A. Ellis eds) Academic Press New York 1958, 255.
- 436 - FITZPATRICK T.B. - Zur Rolle der Tyrosinase bei der Säugetier-Melanogenese. Hautarzt 1959,10, 520-525.
- 437 - FITZPATRICK T.B. and KUKITA A. - Tyrosinase activity in vertebrate melanocytes. In Pigment cell Biology 1959, 489-520.
- 438 - FITZPATRICK T.B., SEIJL M., Mc GUGAN A.D. - Melanin pigmentation. New England J. Med. 1961, 265.
- 439 - FITZPATRICK T.B., BREATHNACH A.S. - Das einheitliche dermale Melanin-Einheit-System. Dermatol. Wschr.-Dtsch 1963, 147, 20, 481-

- 440 - FLESCH P. and ROTHMAN S. - J. Invest. Dermatol. 1945,6, 257.
- 441 - FLICKINGER R.A. - A study of the metabolism of amphibian neural crest cells during their migration and pigmentation in vitro. J. Exp. Zool. 1949,112, 465-484.
- 442 - FOERSTER H.R. and SCHWARTZ L. - Industrial dermatitis and melanosis due to photosensitization. Arch. Dermat. and Syph. 1939,39, 55-68.
- 443 - FOOT N.C. - On the silver impregnation of melanotic tumors. Am. J. Path. 1931,7, 619-630.
- 444 - FOOT N.C. - Concerning the histology of melanomas. II : with special consideration as to the nervous elements of the tumor. Am. J. Path. 1932,8, 309-320 et 321-328.
- 445 - FORREST H.S. - The Ommochromes. In Pigment Cell Biology edited by H.GORDON 1959,619
- 446 - FORTNER J.G. and ALLEN A.C. - Hitherto unreported malignant melanomas in the Syrian hamster. An experimental counterpart of the human malignant melanomas. Cancer Res. 1958,18, 98-104.
- 447 - FORTNER J.G. and ALLEN A.C. - Comparative Oncology of melanomas in Hamsters and man. In Pigment cell Biology Academic Press N.Y. 1959, 85-99.
- 448 - FORTNER J.G. - Factors in the treatment of melanoma. Med. Clin. N. Amer. 1961,45, 643-659.
- 449 - FORTNER J.G., BOOHER R.J. et Coll. Results of groin dissection for malignant melanoma in 220 patients. Surgery 1964, 55, 495-499.
- 450 - FORTNER J.G., DAS GUPTA T. et Coll. Primary malignant melanoma on the trunk. an analysis of 194 cases. Ann. Surg. 1965,161, 161-169.
- 451 - FOSTER J. - Encapsulated orbital melanoma Brit. J. Ophth. 1944,28, 293.

- 452 - FOSTER M. - Manometric and histochemical demonstration of tyrosinase in foetal guinea-pig skin. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1952, 79, 713-715.
- 453 - FOSTER M. and COOK R. - Melanocyte population density and tyrosinase activity in mammalian skin. Genetics 1953, 38,
- 454 - FOSTER M. and COOK R. - Tyrosinase in frozen sections and fragments of mouse skin. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1954, 85, 120-123.
- 455 - FOSTER M., COOK R. and STAMAS T.A. - In vitro studies of the effects of melanocyte population density on melanin formation. J. Expt. Zool. 1956, 132, 1-2.
- 456 - FOSTER M. - Effects of melanocyte crowding on melanin formation. Anat. Record 1956, 125, 622-623.
- 457 - FOSTER M. - Physiological studies of melanogenesis. In Pigment Cell Biology 1959, 301-315.
- 458 - FOSTER M. - Enzymatic studies of pigment forming abilities in mouse skin. J. Exptl. Zool. 1951, 117, 211-246.
- 459 - FOULKS J.G. - An analysis of the source of melanophores in regenerating feathers. Physiol. Zool. 1943, 16, 351-380.
- 460 - FOURNIE René - Contribution à l'étude des naevo-carcinomes primitifs des voies aéro-digestives supérieures. Thèse Toulouse 1954.
- 461 - FOX A.S. and BURNETT J.B. - The genetics and biochemistry of tyrosinase in Neurospora Crassa. In Pigment Cell Biology 1959, 249-279.
- 462 - FOX D.L. - Some features of melanoid biochromy in animals. In Biology of Melanomas N.Y. Acad. Sc. 1948, 309, 1-10.
- 463 - FRANCER H. and ROBERTS W.F. - Malignant melanoma. Clinical and pathological study. New England J. Med. 1952, 246, 21, 813-815.
- 464 - FRANCOIS J., RABAEY M., EVENS L. - Tumeurs mélaniques de la conjonctive bulbaire. Ophtal. (BALE) 1958, 135/1, 1.

- 465 - FREUND D.R., KEGEL E.E. et DUGGER G.H. -
Am. J. Obst. et Gynec. 1959,78, 290.
- 466 - FREUDENTHAL G. - Ueber das Sarkom des
Uvealtractus. Arch. f. Ophth. 1891,
37-137.
- 467 - FRIEDHEIM E.A.H. - Biochem. Z. 1933,259,257.
- 468 - FRIEDMAN F., BURTON L., KAPLAN M.L., KOPAC
M.J., and HARNLY M.H. - The etiology and
development of a melanotic tumor in
drosophila. In Pigment Cell Biology
1959,271-301.
- 469 - FRIEDRICH E.G. and RENAUD O.V. - Primary
malignant melanoma of the oral cavity.
Report of case. J. oral. Surg.1960,
18,4, 336-343.
- 470 - FRIEDRICH H.C., LEMBERGER S., NICOLOWSKI W.-
Beitrag zur Klinik, Diagnose und The-
rapie der Melanosis circumscripta
praeblastomatosa. Strahl. 1959,108,361.
- 471 - FRUHLING L. et WILD C. - Etude anatomo-
clinique des tumeurs malignes primi-
tives de l'amygdale palatine. Rev.
Laryng. (Bordeaux) 1954,75, 339-370.
- 472 - FRUHLING L., BATZENSCHLAGER A. et PORTE A.-
Adénomes hyperplasiques pigmentés de
la zone réticulée du cortex surréna-
lien. Ann. Anat. Path. 1958,2, 175-186.
- 473 - FRY F.C. and DELONG P. - Tumor formation
at the disc. Tr. Am. Ophth. Soc. 1942,
40, 325-333.
- 474 - FUCHS H. und KUMER L. - Ueber Melanosarkome
der Mundschleimhaut. Derm. Wschr.1929,
89, 1867-1879.
- 475 - FUCHS A. - Zur klinischen Bedeutung der
muskulären Netzhautabhebung an der
ora serrata bei beginnendem Aderhaut-
sarkom. Klin. Monatsbl. f. Angenh.
1937,98, 606.
- 476 - FUCHS E. - In Sarkom des Uvealtractus. Wien,
Wilhelm Braumüller. 1882.
- 477 - FUCHS E. - Ueber sympathisierende Entzün-
dung (nebst Bemerkungen neber seröse
traumatische Iritis). Arch. f. Ophth.
1905,61, 365.

- 478 - FUCHS E. - Über Pigmentierung Melanoma und Sarkom der Aderhaut. Arch. f. Ophth. 1917, 94, 43.
- 479 - FURTH O. Von et SCHNEIDER H. - Ueber tierische Tyrosinase und ihre Bedeutung zur Pigmentbildung. Beitr. z. chem. Physiol. u. Path. 1901, 1, 229.
- 480 - GARFINKLE J.M. and CAHAN W.G. - Primary melanocarcinoma of the oesophagus; first histologically proved case. Cancer 1952, 5, 921-926.
- 481 - GARTMANN H. - On the clinical aspects and therapy of melanoma. Med. Welt. 1966, 574-583.
- 482 - GARTMANN H. - Melanom und Trauma. Krebsforsch. Krebsbekämpf. 1964, 5, 253-260.
- 483 - GARTNER S. - Malignant melanoma of the choroid and von Recklinghausen's disease. Am. J. Ophth. 1940, 23, 73.
- 484 - GEORGE P.A., FORTNER J.F. and PACK G.T., Melanoma with pregnancy. Report of 115 cases. Cancer 1960, 13, 854-859.
- 485 - GEORGE P.A. - Malignant melanomas in pregnancy. Proceed of the Roy. Soc. of Med. 1961, 54.
- 486 - GEORGE P.A. - Malignant melanomas in pregnancy. Arch. Derm. 1962, 85, 3, 432.
- 487 - GESSARD C. - Sur la formation du pigment melanique dans les tumeurs du cheval. C.R. Acad. Sc. 1903, 136, 1086-1088.
- 488 - GHADIALLY F.N. and BARKER J.F. - The histogenesis of experimentally induced melanotic tumours in the Syrian hamst (cricetus auratus). J. Path. and Bact. 1960, 79, 263-271.
- 489 - GHADIALLY F.N. et ILLMAN O. - Histogénèse des tumeurs mélanotiques d'origine expérimentale chez le Hamster chinois (cricetulus criseus). British J. of Cancer, Londres 1963, 17, 727-730.
- 490 - GHELELOVITCH S. - Influence des rayons X sur le développement des tumeurs mélaniques chez la Drosophile. B.A.F.E. 1961, 48, 151-173.

- 491 - GIBERT et WALLON - Les naevo-carcinomes et leur traitement. B.A.F.E.C. 1953,1, 117-121.
- 492 - GIBSON S.H., MONTGOMERY H., WOOLNER L.B., BRUNSTIG L.A. - Melanotic Whitlow (subungual melanoma) J. Invest. Derm. 1959,29, 119-129.
- 493 - GIGNOUX, PAPILLON, GAILLARD et MORGON - A propos d'une observation de tumeur mélanique des fosses nasales. Ann. Oto-laryng. (Paris) 1959,12, 1120-1123.
- 494 - GIROUD A. et LEBLOND C.P. - The keratinisation of epidermis and its derivatives especially the hair, as shown by X-ray diffraction and histochemical studies. Ann. N.Y. Acad. Sc. 1951,53, 613.
- 495 - GLEAVE H.H. - Prognosis in malignant melanoma. A report of forty consecutive cases, Lancet 1929,2, 658-659.
- 496 - GOLDBERG S.A. - The melanoblast as a mesodermal cell. In Biology of melanomas. 1948,4, 126-136.
- 497 - GOLDMAN L. and RICHFIELD D.F. - Effect of corticotropin and cortisone on development and progress of pigmented nevi. J.A.M.A. 1951,147, 941-943.
- 498 - GOLDSTEIN I. and WEXLER D. - Melanosis uveae and melanoma of the iris in neurofibromatosis (Recklinghausen) Arch. Ophth. 1930,3, 288.
- 499 - GONNARD P. - Biochimie des mélanodermies et des mélanuries. Rev. Franç. Etudes Cliniques et Biologiques. 1956,1,915.
- 500 - GOODALL P., SPRIGGS A. and WELLS F.R. - Malignant melanoma with melanosis and melanuria and with pigmented monocytes and tumour cells in the blood. Autoradiographic demonstration of tyrosinase in malignant cells from peritoneal fluid. Brit. J. Surg. 1961,48, 549-555.
- 501 - GORDON M. - The genetics of a viviparous topminnow *Platy poecilus* ; the inheritance of two kinds of melanophores. Genetics 1927,12, 253-283

- 502 - GORDON M. - Morphology of the heritable color patterns in the mexican killifish, *Platy poecilus*. Amer. Jour. Cancer 1931, 15, 732-787.
- 503 - GORDON M. - The production of spontaneous melanotic neoplasms in fishes by selective matings. II : Neoplasms with macromelanophores only. III : Neoplasms in day old fishes. Amer. J. Cancer 1937, 30, 362-375.
- 504 - GORDON M. and SMITH G.M. - Production of melanotic neoplastic disease in fish by selective matings ; genetics of geographical species hybrids. Am. J. Cancer 1938, 34, 543.
- 505 - GORDON M., SMITH G.M. - Progressive growth stages of a heritable melanotic neoplastic disease in fishes from the day of birth. Amer. J. Cancer 1938, 34, 25.
- 506 - GORDON M., LAUSING W. - Cutaneous melanophore eruptions in young fishes during stages preceding melanotic tumor formation. J. Morph. 1943, 73, 231-245.
- 507 - GORDON M. - Effects of five primary genes on the site of melanomas in fishes and the influence of two color genes on their pigmentation. In Biology of Melanomas 1948, 4, 216-268.
- 508 - GORDON M. - Genetic and correlated studies of normal and atypical pigment cell growth. Growth (Symposium) 1951, 10, 1.
- 509 - GORDON M. - Preface, Pigment cell growth. N.Y. Acad. Press. Inc. 1953.
- 510 - GORDON M. - The melanoma cell as an incompletely differentiated pigment cell. In Pigment Cell Biology 1959, 215, 241.
- 511 - GOUGEROT H. et CARTEAUD A. - Maladie de Sutton avec régression d'un naevus pigmentaire pendant l'accroissement de l'achromie. Bull. Soc. franç. de dermat. et syph. 1934, 41, 1526-1527.
- 512 - GRAHL F. - Angeborener ausgedehnter Naevus pigmentosus in Verbindung mit Pigmentflecken im Gehirn. Beitr. z. path. Anat. n. z. allg. Path. 1906, 39, 66.

- 513 - GRAND C.G., CHAMBERS R. and CAMERON G. -
Am. J. Cancer 1935,24,36.
- 514 - GRAND C.G. - Neoplasm studies. IV : clas-
matosis in the melanoblast. Am. J.
Cancer 1938,33, 394-400.
- 515 - GRAND C.G. - GORDON M., CAMERON G. - Cell
types in tissue culture of fish mela-
notic tumors compared with mammalian
melanomas. Cancer Res. 1941,1, 660-666.
- 516 - GRAND C.G. and CAMERON G. - Tissues culture
studies of pigmented melanomas : fish,
mouse and human. In Biology of Melano-
mas 1948,4, 171-176.
- 517 - GRAZIANSKY P. de, BOULLE S. - Atlas de
Dermatologie. Maloine Paris 1955.
- 518 - GREEN D.E. et RICHTER D. - Biochem. J.
1937,31, 596.
- 519 - GREENBERG S., KOPAC M.J., and GORDON M. -
Cytology and cytochemistry of melano-
ma cells. Ann. N.Y. Acad. Sci. 1956,
67, 55-122.
- 520 - GREENBERG S.S., KOPAC M.J. and GORDON M.-
Some physical properties of melanotic
and amelanotic melanoma cells. In
pigment Cell Biology 1959, 183-197.
- 521 - GREENE G.W. Jr. and BERNIER J.L. - Primary
malignant melanomas of the parotid
gland. Oral Surg. 1961,14, 108-116.
- 522 - GREENSTEIN J.P., TURNER F.C. and JENRETTE
W.V. - J. Natl. Cancer Inst. 1940,1, 377.
- 523 - GREENSTEIN J.P. and ALGIRE G.H. - Compa-
rative oxydase activity of melanotic
and amelanotic melanomas. J. Natl.
Cancer Inst. 1944,5, 35-38.
- 524 - GREENSTEIN J.P., WERNE J., ESCHENBRENNER A.B.
LEWTHARDT F.M. - Cytochrome oxydase, cyto-
chrome C and cooper in normal and
neoplastic tissues. J. Natl. Cancer
Inst. 1944,5, 55-76.
- 525 - GREENSTEIN J.P. - Chemistry of melanomas.
In Biology of Melanomas 1948,4, 433.
- 526 - GREEVES R.A. and HOLMES G. - Flat sarcoma
of the choroid with multiple metastases.
Tr. Ophth. Soc. U. Kingdom 1914,34,113.

- 527 - GREEVES R.F. - Choroidal sarcoma at the macula. Tr. Ophth. Soc. U. Kingdom 1941, 61, 123.
- 528 - GRIFFITH J. - On a rare form of primary intraocular melanoma. Tr. Ophth. Soc. U. Kingdom 1894, 14, 160.
- 529 - GRINSPAN D., ABULAFCA J. - Hutchinson's malignant lentigo (Dubreuilh's circumscribed precancerous melanosis) : clinical characteristics, histopathology and differential diagnosis. Arch. Argent. Derm. 1956, 6, 351-357.
- 530 - GROSS R.E. and WOLBACH S.B. - Sclerosing hemangiomas ; their relationship to dermatofibroma, histiocytoma, xanthoma and to certain pigmented lesions of skin. Am. J. Path. 1943, 19, 533-544.
- 531 - GROTH K.E. - Kongenitale teilweise maligne Geschwulstbildung in Nervus ischiadicus mit anschliessender Elephantiasis. Acta path. et microbiol. Scand. 1934, 11, 44.
- 532 - GRUPPER C., PLAS G. et BAUDIN P. - Cinq cas de mélanose de Riehl guéris ou améliorés par le corps H-365 (para-oxypropio-phénone). Conceptions actuelles de la mélanogénèse. Bull. Soc. franç. de dermat. et syph. 1950, 57, 346-351.
- 533 - GRUPPER C. et PLAS (Mme) - Le rôle du corps H-365 dans la mélanogénèse. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 1951, 1, 59-62.
- 534 - GRUPPER C. et PLAS (Mme) - Le traitement des mélanoses faciales par les applications locales de para-oxypropio-phénone. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 1951, 1, 63-64.
- 535 - GRUPPER C. et PLAS (Mme) - Chimiothérapie des mélanoses faciales : le para-oxypropio-phénone dans la mélanose de Riehl, le chloasma, etc.. Soc. fr. Derm. Syph. 1951, 303.
- 536 - GRUPPER Ch., FITZPATRICK T.B., LERNER B., KUKITA A. - La détection de la tyrosinase dans les cellules pigmentaires normales et pathologiques de la peau à l'aide de la tyrosine radioactive. Méthode originale sur lame : ses applications dans le diagnostic du mélanome. Bull. Soc. franç. Derm. Syph. 1961, 35-37.

- 537 - GRUPPER Ch. - Activité antityrosinase du serum. Note préliminaire sur les possibilités du sero-diagnostic du mélanome malin; Bull. Soc. fr. Derm. Syph. 1954, 61; 145-147.
- 538 - GRUPPER C. et TUBIANA R. - Mélanome juvénile de Spitz ou pseudo-mélanome. Bull. Soc. fr. Dermat. et Syph. 1955, 62, 300.
- 539 - GRUPPER Ch. - Les acquisitions biochimiques récentes dans le diagnostic différentiel entre naevus et mélanomes. IX^e Congrès Derm. et Syph. Langue française Lausanne 1956, 143.
- 540 - GUERRIER Y., PAGES A., et MARREKCHI H. - Tumeurs mélaniques primitives nasosinusiennes. J. fr. Oto-rhino-laryng. 1962, 11, 2, 165-186.
- 541 - GUERRIER Y. et ORIOL R. - Les mélanomes malins primitifs en O.R.L. MASSON Ed. PARIS 1964.
- 542 - GUIBERT H.L. et ORIOL R. - Les mélanomes primitifs de l'oesophage. Rev. Laryng. (Bordeaux) 1960, 1/2, 46-91.
- 543 - GUILAINE J. - Naevus-carcinomes. Bull. Med. (PARIS) 1962, 76, 17-23.
- 544 - GUILAINE J. - Naevus-carcinomes (signes, diagnostic et traitement). Dans Tumeurs noires de la peau. Expansion ed. PARIS 1962, 91-95.
- 545 - GUILLEMIN - Le contrôle hypophysaire de la pigmentation. Sem. Hôp. 1956, 32, 208.
- 546 - GUISS L.W. and MACDONALD I. - The role of radical regional lymphadenectomy in treatment of melanoma. Amer. J. Surg. 1962, 104, 135-142.
- 547 - GUMPORT S.S. and MEYER H.W. - Treatment of 126 cases of malignant melanomas. Long term results. Ann. Surg. 1963, 150, 989-992.
- 548 - HABER H. - Histopathology of cellular nevi and malignant melanomas. Proc. roy. Soc. Med. 1961, 54, 479-483.

- 549 - HABIB G. - Etudes biologiques et cliniques sur le principe melanophoro-dilatateur urinaire, forme probable d'élimination urinaire de l'hormone mélanotrope hypophysaire. Thèse PARIS 1951.
- 550 - HADEN R.L. and ORR T.G. - Melanuria in the absence of melanotic tumor. Bull. Johns Hopkins Hosp. 1924,35, 58-63.
- 551 - HADIDA E., LAGROT F., GRECO J., et SAYAG. - Notre expérience du traitement chirurgical des mélanoblastomes cutanés. Dans Tumeurs noires de la peau. Expansion Ed. PARIS 1962, 75-78.
- 552 - HADWEN - The melanomata of grey and white horses. Canad. Med. Assoc. J. 1931,2
- 553 - HAGUENAU F. and BERNHARD W. - Arch. Anat. microscop. et morphol. exptl. 1955,4
- 554 - HAJEK E.F. - Melanomas in prepubertal age group. J. Laryng. and Otol. 1957,71,
- 555 - HALES W.B. - Malignant melanoma of the hard and soft palate. Proc. Roy. Soc. Med. 1958,51,9, 698.
- 556 - HALL J.R., PHILLIPS C. and WHITE R.R. - Melanoma : study of 222 cases. Surg. Gynec. and Obst. 1952,95, 184-190.
- 557 - HAM A.W. - Histology. J.B. Lippincott Co. Philadelphia 1950.
- 558 - HAMILTON J.B. - Influence of the endocrine status upon pigmentation in man and the animals. In Biology of Melanomas 1948,4, 341-357.
- 559 - HANDLEY W.S. - The pathology of melanotic growths in relation to their operative treatment. Lancet 1907,1,927-996.
- 560 - HANDMANN M. - Ueber krankhafte Veränderungen am vorderen Augenabschnitt als Hilfsmittel zur Erkennung von Geschwülsten in den hinteren Teilen des Auges. Klin. Monatsbl. Augenh. 1922 69,35.
- 561 - HANNA B.L. - Production of pigments similar to those from hair, from amino acid and keratin interaction. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1952,80,285-287.

- 562 - HARDING H.E. and PASSEY R.O. - A transplantable melanoma of the mouse. J. Path. and Bact. 1930, 33, 417-427.
- 563 - HARTL H. - Strahlentherapie 1957, 103, 628.
- 564 - HARTZELL M.B. - Extramammary Paget's disease, with report of a case occurring on the forearm associated with a naevocarcinoma. J. Cutan. Dis. 1910, 28, 379-388.
- 565 - HARVEY W.F., DAWSON E.K. and INNES J.R.M. - Melanoma. In: Debatable Tumours in Human and Animal Pathology. Edinburgh and London. Oliver and Boyd 1940, 27-48.
- 566 - HAUSCHILD W. - Arch. Geschwulstforsch. 1956, 9, 289.
- 567 - HASERICK - Thesis Univ. of Minnesota 1948.
- 568 - HELLRIEGEL M. - Zur Behandlung der malignen Melanome. Strahl. 1952, 86, 548.
- 569 - HELMICK E.D. and PRINGLE R.W. - Oculocutaneous melanosis or nevus of Ota. A.M.A. Arch. Opht. 1956, 56, 833-838.
- 570 - HELSPER J.T., SHARP G.S. and coll. The biological effect of laser energy on human melanoma. Cancer, 1964, 17, 1299.
- 571 - HENDORFER - Untersuchungen ub. d. Entstehung Oberhautpigmentes. Arch. f. Derm. u. Syph. 1921.
- 572 - HENDREN O.S. et PINKUS H. - J. Invest. Dermatol. 1954, 22, 463-476.
- 573 - HENDRIX R.C. - Juvenile melanomas benign and malignant fatal melanoblastoma in 2-year-old boy. A.M.A. Arch. Path. 1954, 58, 636-644.
- 574 - HENLE W. and CHAMBERS L.A. - Science 1940, 93-44.
- 575 - HERAUX et LEMARIEY - Sur un cas de mélanome de la muqueuse des fosses nasales. Ann. Anat. path. 1927, 4, 95-96.
- 576 - HERBST W.P. - Malignant melanoma of choroid with extensive metastasis treated by removing secreting tissue of testicles. J.A.M.A. 1943, 122, 597.
- 577 - HERGARTEN H. und HERGARTEN L. - Das Melanoblastom und seine Therapie mit eigenen Erfahrungen in der Nahbestrahlung. Fortschr. Röntg. 1951, 75, 559.

- 578 - HERZBERG J.J. - Zur Diagnostik und Therapie der Melanocytoblastome. Arch. Klin. exper. Dermat. 203: 142-202 1956.
- 579 - HESS P. - Therapie und Prognose des Melanoblastomes. Strahl. 1959, 110, 413.
- 580 - HESSELBACH M.L., WOODS M. and BURK D. - Oxidative activities of mouse melanoma with reference to melanization. Zoologica 1950, 35, 31..
- 581 - HESSELBACH M.L. - Control of melanization of S 91 tumors by selective transfer and biochemical studies of the tumors produced. In Pigment Cell Growth 195 189-210.
- 582 - HEWER T.F. - Malignant melanoma in colour races : rôle of trauma in its causation. J. Path. and Bact. 1935, 41, 473-477.
- 583 - HILDEMAN W.H. - Scale homotransplantation in goldfish (carassius auratus). Ann. N.Y. Acad. Sci. 1957, 64, 775-790.
- 584 - HIMMER. - Untersuchungen über d. -Physiol. und Morphologischen Farbwechsel bei Amphibien. Arch. f. Mic. An. u. Entw. G. 1924, Bd 100.
- 585 - HIPPEL E. von - Ueber Recidivierende intraoculäre Blutungen bedingt durch einen Tumor Melanosarcoma der Iris. Arch. f. Ophth. 1894, 40 (Part 4) 266.
- 586 - HIPPEL E. von - Chap. 2 "Hornhaut" Section 33 "Geschwülste", e) Sarkom 368.
HENKE et LUBARSCHE Handb. d. Speziell. Path. Anat. u. Hist., BERLIN, Springer 1928.
- 587 - HIPPEL E. von - Fortsetzung meiner Sarkom Statistik. Arch. f. Ophth. 1932, 129, 552 - 1933 - 1936, 135, 76.
- 588 - HIPPEL E. von - Ein neuer Weg zur Beurteilung der Prognose des Uvealsarkomes. Arch. f. Ophth. 1936, 135, 179.
- 589 - HIRSCH G.C. - Form und Stoffwechsel der Golgi-Körper, Band 18, Protoplasma-Monographien. Gebrüder Borntraeger. Berlin 1939.

- 590 - HIRSCH H.M. - Inhibition of melanogenesis by tissues and the control of intracellular autoxidations. In Pigment Cell Biology 1959, 327-359.
- 591 - HIRSCHBERG J. - Ein Fall von Sarcoma Iridis. Arch. f. Ophth 1868, 14, 285.
- 592 - HIRSCHBERG J. - The malignant tumors of the eye : II - Sarcoma uveae. Arch. Ophth. 1881, 10, 71.
- 593 - HLINIAK A., TENNER J. & coll. - Kilka uwag znaczenia testu P 32 W rozpoznawaniu czerniaka zosliwego. Nowotwory 1964, 14, 341-344.
- 594 - HOCHSTEIN P. - Hormonal regulation of sub-cellular glycolysis in the S. 91 mouse melanoma. In Pigment Cell Biology 1959, 445-455.
- 595 - HOGEBOOM G.H. and ADAMS M.H. - Mammalian tyrosinase and dopa oxydase. J. Biol. Chem. 1942, 145, 273-279.
- 596 - HOGEBOOM G.H., CLAUDE A. and HOTCHKISS R.D. J. Biol. Chem. 1946, 165, 615.
- 597 - HOLCIK L. - Localization of malignant melanomas of the skin and their significance. Neoplasma 1963, 10, 547-560.
- 598 - HOLLAND E. - Un cas de métastase transplacentaire de mélanome malin de mère à fœtus. J. Obst. Gyn. Brit. Emp. 1949, 56, 4, 529-536.
- 599 - HOLMES R.L. - Pattern of cutaneous pigmentation : rodents. J. Anat. 1953, 87, 163.
- 600 - HOLTER H. - J. Cell. and Comp. Physiol. 1936, 8, 179.
- 601 - HOLTER H. and KOPAC M.J. - J. Cell. and comp. Physiol. 1937, 10, 423.
- 602 - HOPPER A.F. Jr. - The early embryology of *Platy poccilus maculatus*. Copeia 1943, 218, 224.
- 603 - HORWITZ A. - Melanotic tumors. Non melanotic melano-epitheliomas and their relation to the melano-epitheliomas. Ann. Surg. 1928, 87, 917-933.
- 604 - HOSCH Fr. - Primäres Sarkom der Iris. Centralbl. f. prakt. Augenh. 1881, 5, 361.

- 605 - HOUSSAY B.A. et HUNGER I. - Action de l'hypophyse sur la coloration des batraciens. C.R.S.B. 1924, 91, 318-320.
- 606 - HOUSSAY B.A. - Die funktionellen Beziehungen zwischen der Hypophyse und dem Pankreas. Endokrinol. 1929, 5, 109-110.
- 607 - HOWARTH and WALTER - Malignant melanoma of the tonsils and fauces. J. Laryng. 1943, 58, 29.
- 608 - HSU and LOU - Nuclear Extrusion in cells of cloudman melanoma in vitro. In Pigment Cell Biology 1959, 315-327.
- 609 - HU F., STARICCO R.J., PINKUS H., FOSNAUGH Human melanocytes in tissue culture. J. Invest. Dermatol. 1957, 28, 15-32.
- 610 - HU F. - Cytological studies of human pigment cells in tissue culture. In Pigment Cell Biology 1959, 147, 159.
- 611 - HUET P.C., BERARD F. et WICART L. - A propos d'un mélanome amygdalien. Ann. Oto-laryng. (PARIS) 1953, 70, 783-785.
- 612 - HUET P.C., LABAYLE J. et GODDE C. - A propos des mélanomes primaires du domaine O.R.L. Ann. Oto-laryng. (PARIS) 1958, 75, 357-368.
- 613 - HUGUENIN R., VERNES E., BERNARD P.F. - Différences cliniques et anatomo-pathologiques du diagnostic des mélanomes malins cutanés. B.A.F.E.C. 1951, 38, 44.
- 614 - HUMM and CLARK - The metabolism of melanin in platyfish swordtail hybrids. J. Natl. Cancer Inst. 1955, 16, 741-761.
- 615 - HUMM D.G. and YOUNG R.S. - The embryological origin of pigment cells in platyfish swordtail hybrids. Zoologica 1956, 41, 1-10.
- 616 - HUMM D.G., CLARK E.E., HUMM J.H. - Transplantation of melanomas from platyfish swordtail hybrids into embryos of swordtails; platyfish and their hybrids. exp. Biol. 1957, 34, 4, 518-528.
- 617 - HUMM D.G. and HUMM J.H. - The growth and metabolism of normal and abnormal pigment cells in fishes. In Pigment Cell Biology 1959, 197, 215.

- 618 - HURIEZ Cl., LAGACHE G., LAGACHE P.,
BENOIT M., et DEVULDER B. - Le naevo-
carcinome au début. Problèmes posés
par son diagnostic et son traitement.
Dans Tumeurs noires de la peau. Expan-
sion Ed. PARIS 1962, 63-74.
- 619 - HUTCHENS J.O., KOPAC H.J. and KRAHL M.E. -
J. Cell and Comp. Physiol. 1942, 20, 113.
- 620 - HUTT F.B. - Genetic control of pigmentation
in the Fowl. In Pigment cell Growth
1953, 29, 40.
- 621 - INGRAHAM L.L. - Polyphenoloxydase action
at low PH values. In Pigment Cell
Biology 1959, 609-619.
- 622 - INVERNIZZI M. - Melanoma maligno primitivo
del rinofaringe. Minerva Otorinolaring.
1959, 9-11 439-441.
- 623 - ISAKOV I.V. - Problems of melanomas in
children. Khirurgiya 1958, 34, 123-127
- 624 - ITO M. - Studies on melanin. Tohoku J. Exp.
Med. 1952, 55, 1-104 (Supplem.1).
- 625 - JACOB M., RABID M.D., JOSE A., and ESTEVES
M.D. - Malignant melanoma of the nose
and paranasal sinuses and juvenile
melanoma of the nose. Arch. Otolaryng.
1960, 72, 4, 431-444.
- 626 - JAEGER H. - Mélanomes cutanés malins de
l'adulte. IX^e Congrès Ass. des Derm.
Syph Langue fr. Lausanne 1956, 101.
- 627 - JAEGER J., LERCH P., DELACRETAZ J. - Uti-
lisation d'un tyrosinase radioactive
pour l'étude des tumeurs mélaniques.
Rapport préliminaire. Dermatologica
1956, 112 371-376.
- 628 - JAMES A.G. - Malignant melanoma. J. Amer.
med. Ass. 1961, 176, 1 89-91.
- 629 - JANTET G.H., EDWARDS J.M. and coll. - Endo-
lymphatic therapy with radioactive
gold for malignant melanoma. Brit.
Med. J., 1964, 2, 904-906.
- 630 - JACQUES R. - Action inhibitrice du thiouracil
sur la la mélanogénèse de la queue
d'axolotl en régénération. Experientia
1950, 6, 148-149.

- 631 - JARRETT A. et SZABO G. - The pathological varieties of vitiligo and their response to treatment with meladinine. Brit. J. Dermatol. 1956, 68, 313-326.
- 632 - JAUREGUIBERRY (Arnaud de) - Discussion sur un cas de tumeur mélanique de la parotide. Thèse med. Bordeaux 1947-1948.
- 633 - JEGHERS H., Mc KUSIK V.A. and KATZ K.H. - Generalized intestinal polyposis and melanin spots of oral mucosa, legs and digits. New England J. Med. 1949, 241, 993-1005 et 1031-1036.
- 634 - JEGHERS H. - Pigmentation of the skin. New England J. Med. 1944, 231, 88-100, 122-136, 181-189.
- 635 - JENDRALSKI F. - Der Naevus conjunctivae et Progonoblastom. Virchows Arch. f. path. Anat. 1921, 233, 226.
- 636 - JERNSTRON P. and APONTE G.E. - Juvenile melanoma of the tongue. Am. J. Clin. Path. 1956, 26, 1341-1347.
- 637 - JIJIMA H. - Ueber die pigmentzellen in der Haut der erwachsenen japaner als ueberbleibsel des mongolenfleks. Acta Dermatol. 1924, 3 (1) 37.
- 638 - JOHNSON R.E. - Occult lymphatic metastases in malignant melanoma of the skin. Ann. Surg. 1957, 146, 931.
- 639 - JORGSHOLM B., ENGDALL J. - Malignant melanoma. Acta Radiol. 1955, 44, 417.
- 640 - JOULIA P. et LE COULANT P. - Les pigmentations faciales. Rev. Prat. (PARIS) 1955, 5, 465-475.
- 641 - KALKOFF K.W. - Zur therapie von melanomen und Naevus-zell-naevi. Strahlentherapie 1955, 98, 59.
- 642 - KALLMAN K.D., GORDON M. - Transplantation of fins in fishes. Am. N.Y. Acad. Sci. 1957, 71, 305-320.
- 643 - KABAT E.A. - Science 1940, 93, 44.
- 644 - KANEMATSU S. - The effects of various physical and chemical factors on transplantable mouse melanoma. In Biology of Melanomas 1948, 4, 369-387.

- 645 - KEILIN D. and MANN T. - Proc. Roy. Soc. London 1938, B 125, 187.
- 646 - KENNEDY R.E. - Cystic malignant melanomas of the uveal tract. Am. J. Ophth. 1948 31, 159.
- 647 - KENNEDY B.J. , ZELICKSON A.S. - Melanoma in a Albino. J.A.M.A. 1963, 186, 839-841.
- 648 - KERIN R. and KATZENSTEIN R. - Malignant melanoma. Am. J. Surg. 1950, 79, 5, 694.
- 649 - KERMADEC Y. de - Mélanomes de l'enfant. Thèse PARIS 1956.
- 650 - KERNEN J.A. et ACKERMAN L.V. - Spindle cell-naevi and epithelioid cell-naevi (So-called juvenile melanomas) in children and adults. A clinicopathological study of 27 cases. Cancer, 1960, 13, 612, 626.
- 651 - KERSCHBAUMER R.P. - dans "Das Sarkom des Auges" Weisbaden, Bergmann 1900.
- 652 - KERTESZ D. - Tyrosinase and polyphenolase, the role of metallic ions in melanogenesis. Nature 1951, 168, 697.
- 653 - KHAFIF René - Les tumeurs mélaniques. Aspects biologiques et cliniques. Thèse PARIS 1959.
- 654 - KINDT P. - Statistics of melanosarcoma and glioma. Acta ophth. 1939, 17, 443-459.
- 655 - KIPP. C.J. - Two cases of melanosarcoma of the choroid. Tr. Am. Ophth. Soc. 1905, 10, 432.
- 656 - KISSMEYER A. - Etude sur les naevi pigmentaires de la peau humaine (mélanoblastomes bénins). PARIS A. Legrand 1927.
- 657 - KITTEL G. - Malignant melanoma of the nose and paranasal sinuses. Laryng. Rhinol. Otol. 1962, 41, 862-869.
- 658 - KLAUDER J.V. and BEERMAN H. - Melanotic freckle (Hutchinson) melanose circonscrite précancéreuse (Dubreuilh). A.M.A. Arch. Dermat. and Syphil. 1955, 71, 2-10.
- 659 - KLIEN B.A. - Detachment of pars ciliaris retinae ; contribution to diagnosis of malignant intraocular tumors (especially malignant melanoma of the choroid). Arch. Ophth. 1941, 26, 347.

- 660 - KLOSTERMANN G. - Zur lentigino-polypose
Peutz. Arch. klin. exp. Derm. 1957,
206, 512-517.
- 661 - KNIGHT M.S. - Melanotic neoplasms of the
eye. J.A.M.A. 1924, 83, 1062.
- 662 - KNISELEY R.M. et BAGGENSTOSS - Primary
melanoma of the adrenal gland.
A.M.A. Archives of Path. 1946, 3, 345.
- 663 - KOLLER et RODEWALD - Ub. d. Einfluss d.
Lichtes auf die Hypophysentätigkeit
.. des Frosches. Pfluger's Arch. 1933.
- 664 - KOLLIKER A. - Ueber die Entstehung des
Pigmentes in den Oberhautgebilden.
.. Z. Wiss. Zool. 1887, 45, 713-720.
- 665 - KOLLIKER A. - Woher stammt der Pigment in
den Epidermisgebilden. Anat. Anzeige
1887.
- 666 - KOPAC M.J. - Biol. Bull. 1936, 71, 398.
- 667 - KOPAC M.J., CAMERON G. and CHAMBERS R. -
Cancer Res. 1943, 3, 290.
- 668 - KOPAC M.J. - In Colloid chemistry, Theoretical and Applied J. Alexander Ed.
Reinhold N.Y. 1944, 5, 875-883.
- 669 - KOPAC M.J. - Cancer Res. 1947, 7, 44.
- 670 - KOPAC M.J. - AAAS-GIBSON Island Research
Conference on Cancer 1947, 27-57.
- 671 - KOPAC M.J. - Some Cytochemical aspects of
pigmented cells. In Biology of melanomas 1948, 423-432.
- 672 - KOPF A.W., WEIDMAN A.I. - Nevus of ota.
Arch. of Derm. 1962, 85, 195-208.
- 673 - KORY R.C., TUCKA R.G. and LENEECY G.R. -
Radioactive iodine in malignant
melanoma. Amer. J. Roentgenol. 1954
72, 119.
- 674 - KRAGH L.V., ERICH J. - Malignant melanoma
of the head and neck (exclusive of globe and bulbar conjunctive). Ann.
Surg. 1960, 15/1, 91.
- 675 - KREIBICH K. - Ueber das melanotische Pigment des Epidermis. Arch. f. Derm.
u. Syph. 1913-14, 118, 837.

- 676 - KROLIKIEWICZ K. - Przypadek niesaka czerniackowego nasa. Otolaryng. pol. 1948, 2, 113-118.
- 677 - KROPP P.J. - J. Invest. Dermatol. 1957, 29, 217-222.
- 678 - KRUSPL W., SOLTZ-SZOTS J. - Intravitale makroautoradiographie pigmentierter Tumoren der Haut. Hautarzt 1961, 12.
- 679 - KUBOWITZ F. - Biochem. Z. 1938, 296, 443.
- 680 - KUFFER R. et SOUBIRAN J.M. - Pigmentations de la muqueuse buccale. Rev. Prat. 1964, 14, 2703-2711.
- 681 - KUHN R., CABANNE F., GARNEAU R. - Le rétinoblastome pigmentaire hétérotópique. Arch. Anat. Path. 30è année, 4, 178-185.
- 682 - KUKLENSKI - Ub. das vorkommen und die Verbreitung des Pigmentes in d. Organen und Geweben bei Japanischem Seidenhuhn. Arch. f. Microsc. Anat. 1915 Bd 87.
- 683 - KUTSCHER A.H., ZEGARELLI E.V., RANKOW R.M., MERCADANTE J.L. - Peutz-Jeghers Syndrome follow-ups on patients reported on in literature. Am. J.M. Soc. 1959, 238, 180-186.
- 684 - LABAYLE H. - Mélanome de l'ethmoïde. Ann. Oto-laryng. (PARIS) 1962, 79, 10-11, 876.
- 685 - LAIDLAW G.F. - Silver staining of the skin and of its tumors. Am. J. Path. 1929, 5, 239-248.
- 686 - LAIDLAW G.F. - Silver staining of the endoneurial fibers of the cerebrospinal nerves. Am. J. Path. 1930, 6, 435-444.
- 687 - LAIDLAW G.F. - Anat. Rec. 1932, 53, 399.
- 688 - LAIDLAW G.F. - Melanoma studies I : the dopa reaction in general pathology. Am. J. Path. 1932, 8, 477-490.
- 689 - LAIDLAW G.F. and BLACKBERG S.N. - Melanoma studies . II : a simple technique for the dopa reaction. Am. J. Path. 1932, 8, 491-498.
- 690 - LAIDLAW G.F. and MURRAY M.R. - Melanoma studies III : a theory of pigmented moles. Their relation to evolution of hair follicles. Am. J. Path. 1933, 9, 827-838. Addendum : theory of pigmented moles. Am. J. Path. 1934, 10, 319, 320.

- 691 - LANCASTER H.O. - Some geographical aspect of the mortality from melanoma in Europeans. M.J. Australia 1956,1, 10
- 692 - LANCASTER H.O. and NELSON J. - Sunlight a cause of melanoma. A clinical survey. M.J. Australia 1957,1, 452-456.
- 693 - LANDESBERG M. - Sarcom der chorioidea. Se langsamer, eigenthumlicher Verlauf. Arch. f. Ophth. 1869,15,210
- 694 - LANE F. - Extensive sarcoma originating from a pigmented naevus of the conjunctiva. Am. J. Ophth 1925,8, 698.
- 695 - LANE N., LATTES R., HALL J. - Clinico pathological relations in series of 117 malignant melanomas of skin of adults. Cancer 1958,11, 1025-1043.
- 696 - LANGERHANS P. - Ueber die Nerven der menschlichen Haut. Virchow's Arch. Pathol. Anat. u. Physiol. 1868,44, 325-337.
- 697 - LARSEN N.P. and GODFREY L.S. - Sacral pigment spots. A record of seven hundred cases with a genetic theory to explain its occurrence. Am. J. Phys. Anthropo 1927,10, 253-274.
- 698 - LARUE G.H. et PELLETIER A. - Mélanomatose neuro-cutanée. Association de naevi pigmentaires de la peau et d'hydrocéphalie chez un enfant. Laval. med. 1944,9, 24-29.
- 699 - LATARJET R. - La physiologie normale du pigment mélanique cutané chez l'homme. Biol. Med. PARIS 1938,28, 65-104.
- 700 - LAUGIER H.P. - Mélanomes malins. Etude statistique. Press. therm. Clim. 1962,99, 5-9.
- 701 - LAXER G., SIKORSKI J., WHEWELL C.S. and WOODS H.J. - Biochim. et Biophys. Acta 1954,15,174.
- 702 - LEA A.J. - Significance of Ehrlich's reaction in cases of melanuria. Arch. Path. 1949,47, 211-214.
- 703 - LE BRETON E. and MOULE Y. - Biochemistry and physiology of the cancer cell. In The Cell Vol. V, 497-544 Ed. J. Brachet and A.E Mirsky Acad. Press N.Y. 1961.

- 704 - LECLERC R. - Naevi. Dans Encyclopédie médico-chirurgicale 1960, 12705, A 10.
- 705 - LEDERMEN H. - Radiotherapy of epibulbar malignant melanoma. Tr. Opht. Soc. 1953, 73, 399.
- 706 - LEDERMEN H. - Radiotherapy of cancerous and precancerous melanosis. Tr. Opht. Soc. 1958, 78, 147.
- 707 - LEDERMEN M. - The radiosensibility of the malignant melanoma. Proc. Soc. Med. 1962, 54, 432.
- 708 - LEE T.H. and LERNER A.B. - Melanocyte-stimulating hormones from pituitary glands. In Pigment Cell Biology 1959, 435-445.
- 709 - LEGRAND J.C., GONNARD P. et GRUPPER C. - Activité antityrosinase du sang de malades atteints de mélanome malin. Bull. Soc. franç. Derm. syph. 1961, 68, 16-32.
- 710 - LEHMAN H.E. and YOUNGS L.M. - Extrinsic and intrinsic factors influencing amphibian pigment pattern formation. In Pigment Cell Biology 1959, 1, 37.
- 711 - LEIDER M. and FISHER A.A. - Fate of central nevus in leukoderma acquisitum centrifugum. Arch. Dermat. and Syph. 1949, 60, 1160-1166.
- 712 - LENNOX B. - Pigment patterns in epithelial tumors of the skin. J. Path. Bact. 1948, 61, 4, 587-598.
- 713 - LENNOX F.G. - Australian J. Sci. Res. 1952, B5, 189.
- 714 - LEONELL C.S. - The induction of melanotic tumors and pigmented hair changes in mice by methylcholanthrene. In Biology Melanomas 1948, 4, 358-368.
- 715 - LEPINE J. - Diagnostic des mélanoses localisées. Vie Méd. 1960, 41, 1187-1190.
- 716 - LEPORI N.G. - Recherches sur la différenciation in vitro de la peau et du pigment chez l'embryon d'oiseaux. Arch. An. Micr. Morph. Exp. 1953, 42, 3, 194-208.

- 717 - LERNER A.B. - Mammalian tyrosinase : preparation and properties. J.Biol. chem. 1949, 178, 185-195.
- 718 - LERNER A.B. and FITZPATRICK T.B. - Biochemistry of melanin formation. Physiol. Rev. 1950, 30, 91-126.
- 719 - LERNER A.B. - Metabolism of phenylalanine and tyrosine. In Advances in Enzymology London-Interscience Publ. 1953
- 720 - LERNER A.B. and FITZPATRICK T.B. - The control of melanogenesis in human pigment cells. In Pigment-Cell Growth 1953.
- 721 - LERNER A.B., SHIZUME K. and BUNDING I. - The mechanism of endocrine control of melanin pigmentation. J. Clin. Endocrinol. and Metabolism 1954, 14,
- 722 - LERNER A.B., SHIZUME K., FITZPATRICK T. and MASON H.S. - M.S.H. : the melanocyte-stimulating hormone. A.M.A. Arch. Dermat. and Syph. 1954, 70, 669-674.
- 723 - LERNER A.B. and LEE T.H. - Isolation of homogenous melanocyte stimulating hormone from hog pituitary gland. J. Am. Chem. Soc. 1955, 77, 1066-1067.
- 724 - LERNER A.B., CASE J.D. and HEINZELMAN R. - Structure of melatonin. J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 6084-6085.
- 725 - LERNER A.B. and CASE J.D. - Pigment cell regulatory factors. J. Invest. Derm. 1959, 32, 211-221.
- 726 - LESUR A. - Traitement du mélanome malin cutané (282 cas). Thèse PARIS 1956,
- 727 - LETHE P. - Traumatismes et mélanomes malins. B.A.F.E.C. 1960, 47, 399-418.
- 728 - LEVER W.F. - Histopathology of the skin. Philadelphia. J.B. Lipp. comp. 1961
- 729 - LEVI C. - Sarcome mélanique du maxillaire inférieur gauche. Bull. Soc. Anat. PARIS 1895, 70, 196.
- 730 - LEVINE J. - Primary malignant melanoma of the optic disc. Arch. Ophth. 1931, 14, 229.

- 731 - LEVINE M. - The cytology of the typical and the amelanotic melanoma. In biology of Melanomas 1948, 177-215.
- 732 - LEVISON V.B. - Spontaneous regression of a malignant melanoma. Brit. M.J. 1955,1, 458-459.
- 733 - LEWIS M.R. - Am. J. Hyg. 1930,12, 288.
- 734 - LEWIS M.R. - J. Exp. Zool. 1932,64,57.
- 735 - LEWIS M.R. and LEWIS W.R. - Am. J. Cancer 1932,16,333.
- 736 - LEWIS C.W.D. - Melanoma and melanosis. Hunterian lecture. Ann. R. Coll. Surgeons England. 1956,19, 156-184.
- 737 - LIESCHER G. - Über klinik und Therapie der melanome. Strahl. 1957,102,1.
- 738 - LIGNAC. - Ub. d. Chemismus und die Biologie des Menschlichen Pigmentes. Virch. Arch. 1923.
- 739 - LILLIE R.D. - Histopathologie Technic. Philadelphia and Toronto. 1948.
- 740 - LILLIE R.D. - A Nile blue staining technic for the differentiation of melanin and lipofuscin. Stain Technol. 1956,31,4, 151-153.
- 741 - LILLIE R.D. - Ferrous ion uptake ; a specific reaction of the melanins. A.M.A. Arch. Path. 1957,64, 100.
- 742 - LINDNER K. - Ziliarkörpersarkom. Ztschr. f. Augenh. 1937,91,214.
- 743 - LINDNER K. - Ziliarkörpersarkom. Ber. d. deutsch. Ophth. Gesellsch. 1938,52, 122.
- 744 - LISON L. - Histochemie et cytochemie animales. Vol. I 260, Vol. II 559,630, 724, 765, Gauthier-Villars Ed. PARIS 1960.
- 745 - LOCKWOOD K., STANCKE B. and coll. - Survival rates melanomas of the skin. In "Intern. Symp. End. Results of Cancer Therapy, NCI Monograph 1964,15,185-195
- 746 - LOPASHOV G.V. - Origin of pigment cells and visceral cartilage in teleosts. C.R.A. S. Moscow 1944,44, (4), 169-172.

- 747 - LORINCZ A.L. - Studies on the inhibition of melanin formation. J. Invest. Dermatol. 1950,15, 425-431.
- 748 - LORINCZ A.L. - Pigmentation. In Physiology and Biochemistry of the skin. Rothman ed. Chicago 1954, 515-563.
- 749 - LOUSTE, DUCOURTIOUX et LOTTE - Naevi pigmentaires systématisés à distribution radiculaire et à évolution régressive. Bull. Soc. fr. Derm. Syph. 1926,
- 750 - LUBINUS H.H. - Das Melanom problem. Arch. Klin. Chir. 1957,285,6, 646.
- 751 - LUCKSCH F. - Ueber pigmentierte Adenome der Nebennieren. Ziegler's Beiträge zur pathologischen Anatomie und zur allgemeinen Pathologie 1912, 53, 2,
- 752 - LUDERS C.J. - Zur Frage der pigmentierten Nebennierenrindenadenome. Virchow's Arch. 1953, 324,2,123-135.
- 753 - LUFT J.H. - Permanganate. A new fixative for electron microscopy. J. Biophysic and Biochem. Cytol. 1956,2,799.
- 754 - LUND H.Z. - Pigmented nevus : factors of age and anatomical site. Meeting of American Assoc. Path. and Bact., Mar. 1948,12-13.
- 755 - LUND and STOBBE - The natural history of pigmented nevus ; factors of age and anatomie location. Ann. J. Path. 1942, 1117-1155.
- 756 - LUND H.Z. and CHESNER C. - Dendritic melanoblasts in Metastatic squamous cell carcinoma. In Pigment Cell Growth 1953, 101-107.
- 757 - LUND H.Z. - Pigment cell neoplasms : problems in the diagnosis of early lesions. Proc. Nat. Cancer Conf. 1960,4, 19-21.
- 758 - LUND H.Z. and KRAUS J.M. - Melanotic tumors of the skin. In Atlas of Tumor Pathology. Armed Forces Inst. Pathol. 1960, 93.
- 759 - LUND R.H., MENARD IHNE - Malignant melanoma. A clinical and pathologic analysis of 93 cases. Is prophylactic lymphnode dissection indicated ? Surgery 1955, 38, 652-659.

- 760 - LUTZ - Zur Kenntnis d. Biologischen Wirkung der Strahlen auf der Haut. Arch. f. Derm. Syph. 1917.
- 761 - LUXEMBOURG (ille) - Hormone mélanotrope et grossesse. Thèse PARIS 1938.
- 762 - MABILLE J. - Regression spontanée des mélanomes malins. Thèse PARIS 1960.
- 763 - MACDONALD E.J. - Malignant melanoma in Connecticut. In Biology of melanomas 1948, 4-71-81.
- 764 - MACDONALD E.J. - Malignant melanoma among negroes and latin americans in Texas. In Pigment Cell Biology 1959, 171-183.
- 765 - MALETTE M.F. and DAWSON C.R. - On the nature of highly purified mushroom tyrosinase preparations. Arch. Biochem. 1949, 23, 29-44.
- 766 - MALINGREN R.A., PRUITT J.C., DELVECCHIO P.R., and POTTER J.F. - Method for cytological detection of tumor cells in whole blood. J. Nat. Cancer Inst. 1958, 20, 1203.
- 767 - MANN I.C. - Discussion on intra and extra ocular melanomata. Tr. Ophth. Soc. U. Kingdom 1926, 46, 132.
- 768 - MARCUS T.R. and GORDON M. - Transplantation of the Sc melanoma in fishes. Zoologica 1954, 39, 123-131.
- 769 - MARCUS T.R. and FAGIN J. - Malignant melanoma in pregnancy. California Med. 1959, 91, 151.
- 770 - MARKET C.L. - The effects of thyroxine and antithyroid compounds on the synthesis of pigment granules in chick melanoblastes cultivated in vitro. Physiol. Zool. 1948, 21, 309-327.
- 771 - MARKET C.L. and SILVERS W.K. - The effect of genotype and cell environment on melanoblast differentiation in the house mouse. Genetics 1956, 41, 429-450.
- 772 - MARKET C.L. and SILVERS W.K. - Effects of genotype and cellular environment on melanocyte morphology. In Pigment Cell Biology 1959, 241-249.

- 773 - MARMEZAT W.L. - 7 cas de mélanomes développés à l'endroit d'une vaccination antivariolique. Sem. Hôp. 1963 29, 11.
- 774 - MARSAN C., LECOQ M., et SICARD A. - La signification des frottis cytologiques de la classe III. Presse Médicale 192291-2294.
- 775 - MARTIN-JONES - Uveal sarcomata. Brit. J. Ophth. Suppl. XI 1946.
- 776 - MARTIN H. and FOOTE F.W. Jr. - A third case of so-called retinal tumor. Cancer 1951, 4, 86.
- 777 - MARTINEZ-PEREZ R. - Contribution à l'étude des terminaisons nerveuses dans la peau de la main. Lab. Rech. Biol. Univ. Madrid 1931, 27, 187.
- 778 - MASCARO J.M. et PREAUX J. - Les Mélanomes France médicale 1962, 6, 257-279.
- 779 - MASON H.S. - A classification of melanins In Biology of Melanomas 1948, 4, 399-404.
- 780 - MASON H.S. - The structure of melanins. In Pigment Cell Growth 1953, 277-300.
- 781 - MASON H.S., PETERSON E.W., FRISH A. and KARENS M. - Melanoma chemotherapy. Itsome properties of anti-melanin gamma globulin. Cancer Res. (Chicago) 1954, 14, 9, 648-650.
- 782 - MASON and FRIEDMANN - Melanoma of the nose and ear. Journal 1955, 69, 2, 98-107.
- 783 - MASON H.S. - Structure of melanins. In pigment Cell Biology edited by M.GORODKOV 1959, 563-583.
- 784 - MASSON P. - Essai sur les tumeurs naeviques. B.A.F.E.C. 1921, 10, 303-320.
- 785 - MASSON P. - Les cellules de Langerhans. Leur rôle dans les échanges dermo-épidermiques. Soc. Derm. Syph. 1921, 7-10.
- 786 - MASSON P. - Tumeurs. Diagnostics histologiques. Maloine Ed. PARIS 1923.
- 787 - MASSON P. - Les naevo-carcinomes. Presse Med. 1923, 31-2, 714.
- 788 - MASSON P. - La pigmentation des cancers mammaires envahissant l'épiderme. Anat. Path. 1925, 2, 323-334.

- 789 - MASSON P. - Anatomie pathologie des naevo-carcinomes. Congrès des Dermat. et Syphil. PARIS MASSON Ed. 1925,85-119.
- 790 - MASSON P. - Les naevi pigmentaires, tumeurs nerveuses. Ann. Anat. Path. 1926,3,417-453, 657-696.
- 791 - MASSON P. - Giant neuro-naevus of the hairy scalp. Ann. Surg. 1931,93, 218-222.
- 792 - MASSON P. - Recklinghausen's fibromatosis, sensory neuromas and motor neuromas. Libman Anniv. Vols. Montreal 1932,2, 793-802.
- 793 - MASSON P. - Mélanoblastes et cellules de Langerhans. Bull. Soc. fr. Derm. Syph. 1935, 42, 1112-1118.
- 794 - MASSON P. - Névrome myélinisé dermique associé à un naevus bleu. Schweiz. med. Wschr. 1947,77, 1154.
- 795 - MASSON P. - Pigment cells in man. In Biology of melanomas 1948, 15, 51.
- 796 - MASSON P. - Neuro-naevi bleus. Archivio de Vecchi 1950 Vol.14.
- 797 - MASSON P. - My conception of cellular nevi. Cancer 1951,4,9-38.
- 798 - MASSON P. - Tumeurs humaines. Maloine PARIS 1956.
- 799 - MAYER M. - Tumeur mélanique du voile du palais. J. Chir. (Brux.)1905,5,198.
- 800 - MAYOUX, GONI, REBATTU A., JACOB M., GAILLARD R. et GAILLARD J.- 10 observations inédites de tumeurs melaniques des fosses nasales. J. franç. Oto-rhinolaryng. 1954,3,9, 853-872.
- 801 - Mc CUNE W.S., LETTERMAN G.S. - Malignant melanoma : ten year results following excision and regional gland resection. Ann. Surg. 1955,141, 901-909.
- 802 - Mc EUEH H.B. - Report of six cases of malignant melanoma treated with X radiations, with two cases cured for over five years. Radiology 1930,14,587.
- 803 - Mc GOVERN V.J., MACKIE B.S. - The relationship of solar radiation to melanoblastoma. Aust. New Zeal. J. Surg. 1959,88,257.

- 804 - Mc MANUS J.F.A. and MOWRY R.W. - Staining methods. Histologic and histochemical. Paul B. Hoeber Inc. N.Y. 1960.
- 805 - Mc MULLAN F.H. and HUBENER L.F. - Malignant melanoma. A statistical review of clinical and histological diagnoses. A.M.A. Arch. Dermat. 1956,74, 618-621.
- 806 - Mc MULLIN J.P. and FITZGERALD P.A. - Regional perfusion with differential cooling in the treatment of malignant melanoma. J. Irish med. Ass. 1962,141, 126-129.
- 807 - Mc NEER G., TAPOSH DAS GUPTA - Prognosis in malignant melanoma. Surgery 1964, 56, 512-518.
- 808 - Mc NEER G. - Malignant melanoma. Surg. Gynec. Obst. 1965,120, 343-344.
- 809 - Mc NEER G. & DAS GUPTA T. - Life history of melanoma. Am. J. Roentgenol. 1966, 93, 686-694.
- 810 - Mc PEAK C.J., Mc NEER G.P., WHITELEY H.W. BOOHER R.J. - Amputation for melanoma of the extremity. Surgery 1964 Vol.55, 485-494.
- 811 - Mc PEAK C.J. & CONSTANTINIDES S.G. - Lymphography in malignant melanoma. A comparison of clinicopathological and lymphangiographic findings in 21 cases. Cancer, 1964,17,1586-1594.
- 812 - Mc SWAIN B., RIDDELL D.H. & coll. - Malignant melanoma: report of 203 patients. Ann. Surg. 1964,159, 967-975.
- 813 - Mc WHORTER H.E. and WOOLNER L.B. - Pigmented nevi, juvenile melanomas and malignant melanomas in children. Cancer 1954, 564-585.
- 814 - Mc WHORTER H.E., FIGI F.A. and WOOLNER L. - Treatment of juvenile melanomas and malignant melanomas in children. J. M.A. 1954, 156, 695-698.
- 815 - MEDAWAR P.B. - Nature 1941,148, 783.
- 816 - MEDAWAR P.B. - Quart. J. Microscop. Sci. 1953,94, 481-506.
- 817 - MEDENIS R., SLAUGHTER D.P. and BARBER T. - Melanotic prognoma in childhood. Report of a case of "retinal anlage" tumor of the maxilla in an infant. Pediatrics 1962,29, 600-640.

- 818 - MEEK R.E. - Sarcoma of the iris. Arch. Ophth. 1932,8,864.
- 819 - MEIROWSKY E. - Ueber den Ursprung des melanotischen Pigments der Haut und des Auges. Leipzig, W. KLINKHARDT 1908.
- 820 - MEIROWSKY E. - Ueber Pigmentbildung in von Körper losgelöster Haut. Frank. Z. Pathol. 1909,2.
- 821 - MEIROWSKY E. - Idiotypische Pigmentanomalien In Jadassohn J. ed. Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten 4, pt. 2 BERLIN : Julius Springer 1933, 588-795.
- 822 - MEIROWSKY E. - A critical review of pigment research in the last hundred years. Brit. J. Dermatol. and Syphilol. 1940, 52, 205.
- 823 - MEIROWSKY E. - Moles and malformations of the skin in their relationship to inheritance and phylogenesis (New and old investigations). Brit. J. Dermat. 1942, 54 : 99-121, 129-153.
- 824 - MEIROWSKY E. and FREEMAN L.W. - Chromatin-melanin relationships in malignant melanomata. J. Invest. Dermat. 1951, 16, 257-260.
- 825 - MEIROWSKY E. and FREEMAN L.W. - Kontroversen über den Ursprung des melanotischen Pigments. Hautarzt. 1951,2, 201-207.
- 826 - MEISNER W. - Zur Diagnose des Aderhautsarkoms Klin. Monatsbl. f. Angenh. 1923, 70,722.
- 827 - MELCZER N., KISS J. - Early recognition of melanoblastomas. Dermatologica 1958, 117, 242-252.
- 828 - MENCACCI P. - Considerations sur un mélanome malin du palais. Boll. Mal. Orecch. 1956,74,3, 285-294.
- 829 - MEYER H.W. - Malignant melanoma. The importance of early aggressive treatment. Surgery 1957,41,335.
- 830 - MEYER H.W. and CUMFORT J.L. - Malignant melanoma. Ann. Surg. 1959,138, 447.
- 831 - MEYER J., VERUT - Pronostic des naevocarcinomes. IXè Congrès Ass. Derm. Syph. Langue fr. Lausanne 1956,147.

- 832 - MIESCHER G. - Die Pigmentgenese im Auge
nebst Bemerkungen über die Natur
des Pigment Kornes. Arch. mikr. Anat.
1921, 22, 97.
- 833 - MIESCHER G. - Die Chromatophoren in der
Haut des Menschen. Ihr Wesen und die
Herkunft ihres Pigmentes. Ein Beitrag
zur Phagocytose der Bindegewebszelle
Arch. f. Dermat. u. Syph. 1922, 139, 3
- 834 - MIESCHER G. - Arch. Mikr. Anat. 1923, 97, 3
- 835 - MIESCHER G. - Ueber die Pathologie der
Melanoma. Arch. F. Derm. u. Syphil.
1926, 151, 405.
- 836 - MIESCHER G. - Die Entstehung der bösartigen
melanome der Haut. Virchows Arch.
1927, 264, 86-142.
- 837 - MIESCHER G. - Melanom. Dans Jadassohn (ed)
Handbuch der Haut und Geschlechts-
krankheiten. 12, pt 3 Berlin : Julius
Springer 1933, 1005-1135.
- 838 - MIESCHER G., SCHAAF F. - La question des
cellules de Langerhans. Bull. Soc. fr.
Derm. Syph. 1935, 42, 1101-1112.
- 839 - MIESCHER G. et von ALBERTINI A. - Histologie
de 100 cas de naevi pigmentaires
d'après les méthodes de MASSON. Bull.
Soc. fr. Derm. Syph. 1935, 42, 1265-1
- 840 - MIESCHER G., HABERLIN L. and GUGGENHEIM I.
Über fleckförmige Alterspigmentierung
Ihre Beziehungen zur melanotischen
Präcancerose und zur senilen warze.
Arch. f. Dermat. u. Syph. 1936, 174, 1
- 841 - MIESCHER G. - Über melanotische Präcancerose.
Oncologia 1954, 7, 92.
- 842 - MIESCHER G. - Ueber Klinik und Therapie
Melanome; Arch. Derm. Syph. (Berl.)
1955, 200, 215-238.
- 843 - MIESCHER G. - Über metastatische Invasion
der epidermis durch Tumorzellen (Melanom,
Mammacarcinom). Oncologia Basel
1955, 8, 203-207.
- 844 - MIESCHER G. - 9è Congrès Derm. Langue fr
Lausanne 1956.
- 845 - MIESCHER G. - Ueber Klinik und Therapie
Melanome. Strahl. 1957, 102, 1.

- 846 - MIESCHER G. und HUNZIKER A. - Zur Behandlung der melanome. Schweiz. Med. Wschr. (BALE) 1958,88,203.
- 847 - MILIAN, PERIN, BRUNEL - Naevus-carcinome de la région pariéto-temporale chez un enfant de douze ans. Bull. Soc. fr. Derm. Syph. 10.nov. 1932.
- 848 - MISHIMA Y. and PINKUS H. - Benign mixed Tumor of melanocytes and malpighian cells. Melanoacanthoma : its relationship to Bloch's benign non-nevoid melanoepithelioma. A.M.A. Arch. Dermat. 1960,81, 539-550.
- 849 - MISHIMA Y. - Melanosis circumscripta praecancerosa (Dubreuilh). A non-nevoid premelanoma distinct from junction nevus. J. Invest. Dermat. 1960,34, 361-375.
- 850 - MISHIMA Y. and MILLER-MILINSKA A. - Junctional and high-level dendritic cells revealed with osmium iodide reaction in human and animal epidermis under conditions of hyperpigmentation and depigmentation. J. Invest. Dermat. 1961,37, 107-120.
- 851 - MISHIMA Y., MEVORA H.B.L. and SCHAUB F.F. Jr. - Electron microscopy of melanin Synthesis in intradermal nevus cells. J. Invest. Derm. 1962,39, 369-372.
- 852 - MIYAMOTO M. and FITZPATRICK T.B. - On the nature of the pigment in retinal pigment epithelium. Science 1957, 126, 449-450.
- 853 - MOIR P.J. and coll. - Symposium : malignant melanomata. Brit. J. Radiol. 1946, 9, 217.
- 854 - MONTAGNA W. - In the Cell Vol.V Ed. J. Brachet 1961, 315-318.
- 855 - MONTAGNA W. - The melanocyte system of the mammalian integument. In The structure and function of skin. Acad. Press N.Y. and London. Second Ed. 1962,73-87.
- 856 - MONTGOMERY H. et KAHLER J.E. - The blue naevus (Jadassohn-Tièche) : its distinction from ordinary moles and malignant melanomas. Am. J. Cancer 1939, 36, 527-539.

- 857 - MONTGOMERY H. and KERNOHAN J.W. - Pigmented nevi with special studies regarding a possible neuro-epithelial origin of nevus cell. J. Invest. Dermat. 1940, 3, 465-491.
- 858 - MONTGOMERY H. - Benign and malignant moles (Nevi): their differentiation and treatment. Med. Clin. N. Amer. 1944, 28, 968-977.
- 859 - MONTGOMERY H. and STEGMAIER O.C. Jr. - Histopathologic studies of pigmented nevi in children. J. Invest. Derm. 1953, 20, 51-64.
- 860 - MONTGOMERY H. - Die histopathologische Unterscheidung der Pigment naevi juvenilen Melanome und Melanomalignome. Hautarzt 1958, 9, 52-56.
- 861 - MOORE C. and IVERSON P.C. - Xeroderma pigmentosum. Showing common skin cancers plus melanocarcinoma Controlled by surgery. Cancer 1954, 7, 377-38
- 862 - MORAGUES V. - Cardiac metastasis from malignant melanoma ; report of 4 cases. Am. Heart J. 1939, 18, 579-588.
- 863 - MORETTI G. - Effets de l'implantation d'ultrafiltres contenant de l'hormone mélanophorotrope sous la peau des mammifères. C.R.S.B. 1947, 141, 1060.
- 864 - MORRIS G.C., HORN R.C. Jr. - Malignant melanoma in the negro. Review of literature and report of nine cases. J. Surg. 1951, 29, 223-230.
- 865 - MOSCHELLA S.L. - A report of malignant melanoma of the skin in sisters. Arch. Derm. 1961, 84, 1024-1025.
- 866 - MOULONGUET, DEVOIS et DECKER - Naevocarcinomes. Bull. Ass. fr. Cancer 1953, 4, 4
- 867 - MOULY R. - Traitement chirurgical des grands naevi de la face. Entretiens de BICHAT (Chirurgie) 1959, 103-108 Expansion Ed. PARIS.
- 868 - MOULY R. - Position du chirurgien devant un naevus. Dans Les Tumeurs noires de la peau. Expansion Ed. PARIS 1962, 2

- 869 - MUELLING R.J. Jr. - Malignant melanoma : a comparative study of the incidence in the negro race. *Mil. Surg.* 1948,103, 359-364.
- 870 - MUELLING R.J. Jr. and BURDETTE W.J.A. - A comparative study of malignant melanoma among Negro and white patients. *Zoologica* 1950,35, 12-13
- 871 - MULLER-MINY H. - Die Behandlung der malignen Melanome. *Strahl.* 1955,98,310.
- 872 - HUMMERY J.H. and PITZ A.T. - A melanotic epithelial odontome in a child. *Brit. dent. J.* 1926,47,121.
- 873 - MUSSINI-MONTEPELLIER (Mme J.) et STREIT R. - Le mélanoblastome malin. Quelques aspects algériens. *Bull. Alger. Carcinol.* 1952,14.
- 874 - NAEGLI - Melanosarkomatose. *Schweiz. med. Wehnschr.* 1927,57, 40-48.
- 875 - NELSON W.R. - Recent advances in the treatment of melanoma. *Virginia med. Mth.* 1962,89, 73-74.
- 876 - NETHERTON E.W. - Melanoma of the lower lip. Report of a case. *Arch. Dermat. and Syph.* 1923,8, 402-406.
- 877 - NETHERTON E.W. - Extensive pigmented naevus associated with primary, melanoblastosis of leptomeninges of brain and spinal cord. *Arch. Derm. and Syph.* 1936,33,238
- 878 - NEUBUERGER K.G., DANIELS L.E., and DRAPER P.A. - Nevocytoblastoma of brain and meningocutaneous melanomatosis. *J. Neuropath. and Exper. Neurol.* 1943,2,140.
- 879 - NEWELL C.E. - Malignant melanomas with particular reference to the subungual type. *South. N.J.* 1938,31, 541-547.
- 880 - NEWTH D.R. - Experiments on the neural crest of the lamprey embryo. *J. Exp. Biol.* 1951,28,247.
- 881 - NEWTON F.H. - Local recurrence of melanoma of the choroid. 13 years after enucleation. *Am. J. Ophth.* 1938,21,668.

- 882 - NICHOLS S.E. Jr. and REAMS W.M. Jr. - The occurrence and morphogenesis of melanocytes in the connective tissues of the PET/HCV mouse strain. J. Embryol. Exptl. Morphol. 1960, 8, 2.
- 883 - NICOD J.L. - Quelques remarques sur les mélanomes. Bull. de l'Acad. Suisse Sci. Méd. 1955, II, 4-5, 357-362.
- 884 - NICOLAU S. - Sur le phénomène de migration cellulaire, intraépidermique dans le naevo-carcinome (à propos de l'étude des tumeurs de métastase). Ann. Derm. Syph. 1930, 1, 746-762.
- 885 - NITTER L. - The treatment of malignant melanoma with special reference to the possible effect of radiotherapy. Acta Radiol. Stockholm. 1956, 46, 547.
- 886 - NIU M.C. - Further studies on the origin of amphibian pigment cells. J. Exp. Zool. 1954, 125, 199-220.
- 887 - NIU M.C. - Some aspects of the life history of amphibian pigment cells. In Pigment Cell Biology 1959, 37-51.
- 888 - NOGUER-MORE S. - Notre expérience sur les mélanomes cutanés malins. IX^e Congrès Derm. Langue fr. Lausanne 1956.
- 889 - NONIDIZ And WINDLE - Textbook of histology. Mc Graw-Hill Book comp. Inc. N.Y., Toronto, London, 2^e Ed. 1953.
- 890 - NORDMANN J. - A propos d'une forme complexe de tumeur de la choroïde. Ann. Ana. Path. 1959, 4, 455-460.
- 891 - NOTTER G. - Das maligne epibulbäre Melanom. Strahl. 1955, 96, 517.
- 892 - NOVIKOFF A.B. - Lysosomes and related particles. In the Cell Vol. II p. 471. Ed. J. Brachet 1961.
- 893 - OBERLING Ch. and BERNHARD W. - The morphology of the cancer cells. In the Cell Vol. V, 405-496, 1961.
- 894 - OBERMAN B., RIVIERE M.R. - Etude de la mélanose apparaissant chez le hamster doré après implantation du mélanome M 622. Path. et Biol. 1963, 11, 315-322.

- 895 - OBERMAN B., RIVIERE M.R. - La "formation melano-sébacée" du hamster doré. II : réaction à court terme après irradiation locale au moyen des R.X. III : Reaction à court terme après application locale de différents corps chimiques cancérigènes. B.A.F.E.C. 1962, 49,2,320-331 et 331-340.
- 896 - OBREGON G. and GREENBERG S.D. - Malignant melanoma of the head and neck. Ann. Otol. 1959, 67, 909.
- 897 - ODIORNE J.M. - Morphological color changes in vertebrates. In Biology of melanomas 1948, 288-308.
- 898 - ODLAND G.F. - J. Biophysic. and Biochem. Cytol. 1958,4,529.
- 899 - OGAWA K. - Ueber Pigmentierung des Sehnerven Arch. f. Augenh. 1905,52, 437.
- 900 - OGUCHI T. - Ueber einen Fall von Melanosarkom der Sehnervenhaut. Arch. f. Ophth. 1933,130,427.
- 901 - OLOFF H. - Ueber primäre Tumoren und tumorähnliche Bildungen der Papille Nervi Optici. Klin. Monatsbl. f. Augenh. 1915,55, 313.
- 902 - OLSEN G. - Removal and fascia - cause of more frequent metastases of malignant melanomas of the skin to regional lymph nodes ? Cancer, 1964,17, 1159-1164
- 903 - OPPENHEIMER J.M. - A typical pigment cell differentiation in embryonic teleostean grafts and isolates. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. 1949,35, 709-712.
- 904 - ORIOL R. - Les mélanomes primitifs de l'oesophage. Thèse Montpellier 1959.
- 905 - ORMSBY O.S., MONTGOMERY H. - Diseases of the skin. Philadelphia Lea and Febiger 1955.
- 906 - OTAKA Y., MASAKO SEKI, NODA T. - A case of so-called juvenile melanoma in a newborn. Gann. 1956,47, 746-748.
- 907 - OWEN A.K. - A case of melanosarcoma treated with roentgen-rays. Amer. J. Roentgenol. 1924,11, 335.

- 908 - PACK G.T. and ADAIR F.E. - Subungual melanoma ; differential diagnosis of tumors of nail bed. Surgery 1939,5, 47-
- 909 - PACK G.T. and ANGLEMAN T.J. - Tumors of the soft somatic tissues in infancy and childhood. J. Pediatr. 1939,15, 372-
- 910 - PACK G.T. and LIVINGSTON D.M. - The treatment of pigmented nevi and melanomas. In Treatment of Cancer and Allied Diseases. Vol. III, Chap. 122, 2071-2076. N.Y. P.B. Hoeber Inc. 1940.
- 911 - PACK G.T. and REKURS P.E. - The management of malignant tumors in the groin ; report of 122 groin dissections. Am. J. Surg. 1942,56, 545-565.
- 912 - PACK G.T., SCHARNAGEL I.M. and MORFIT M. - The principle of excision and dissection in continuity for primary and metastatic melanoma of the skin. Surgery 1945,17, 849-866.
- 913 - PACK G.T. y NUNEZ R.A. - Principios de exeresis y diseccion en continuidad por melanoma maligno de la piel, primitivo y metastasico. Trabajos del II Congreso Nacional de Cancerologia. La Habana Cultural S.A. 1947, 412-435.
- 914 - PACK G.T., PERZIK S.L. and SCHARNAGEL I.M. - The treatment of malignant melanoma. Report of 862 cases. Calif. N.J. 1946, 283-287.
- 915 - PACK G.T. - Prepubertal melanoma of skin. Surg. Gynec. and Obst. 1948,86, 374-
- 916 - PACK G.T. - A clinical study of pigmented nevi and melanomas. In Biology of melanomas 1948,52-70.
- 917 - PACK G.T. and SCHARNAGEL I.M. - The prognosis for malignant melanoma in the pregnant woman. Cancer 1951,4,324-333.
- 918 - PACK G.T., GERBER D.M. and SCHARNAGEL I.M. - End results in the treatment of malignant melanoma (a report of 1190 cases). Ann. Surg. 1952,136, 905-911.
- 919 - PACK G.T., LENSON N. and GERBER D.M. - Regional distribution of moles and melanomas. A.M.A. Arch. Surg. 1952, 65, 862-870.

- 920 - PACK G.T., SCHARNAGEL I.M. and HILLYER R.A.-
Multiple primary melanoma. A report of
Sixteen cases. Cancer 1952,5, 1110-1115.
- 921 - PACK G.T. - The treatment of malignant mela-
noma of the skin. S.Clin. North Amer.
1953,33, 517.
- 922 - PACK G.T. - End results in the treatment
of malignant melanoma. A later report.
Surgery 1959, 46/2, 447-460.
- 923 - PAHWA T.R. - Prognosis in sarcoma of uvea.
Brit. J. Ophth. 1941,25,241.
- 924 - PALADE G.E. - A study of fixation for elec-
tron microscopy. J. Exp. Med. 1952,
95, 285.
- 925 - PALADE G.E. - A small particulate component
of the cytoplasm. J. Biophys. Biochem.
Cytol. 1955,1, 59-68.
- 926 - PALADE G.E. - Microsomes and Ribonucléo-
protein particles, Microsomal particles
and protein synthesis. N.Y. Pergamon
Press 1958,36-61.
- 927 - PALLIER R., DELECOUR M., DUPONT A., WALBAUM
R., VANKEMMEL P. et FARRIAUX J.P. - Mélano-
blastose généralisée. Bull. Soc. Gynec.
et Obstét. 1964, 16, 1, 46-49.
- 928 - PANTAZOPOULOS P.S. - Primary malignant
melanoma of the larynx. Laryngoscopie
1964, 74, 95-102.
- 929 - PAPANICOLAOU G.N. - Atlas of Exfoliative
Cytology. Cambridge 1954. Harvard
University Press.
- 930 - PAPOLOCZY F. von - Zur Prognose des Uvea-
sarkoms. Klin. Monatsbl. f. Augenh.
1937,99, 518.
- 931 - PARISER H. and BEERMAN H. - Extensive blue
patchlike pigmentation. A morphologic
variant of blue nevus ? Persistent
extrasacral Mongolian blue spot ?
Diffuse mesodermal pigmentation ?
Arch. Dermat. and Syph. 1949,59, 396.
- 932 - PARKER G.H. - Animal color changes and
their neuro humors. Quart. Rev. Biol.
1943, 18, 205-227.

- 933 - PATTERSON T.J.S. - Treatment of pigmented nevi by shaving the surface : an historical note. Brit. J. Plast. Surg. 1957,10, 3, 174.
- 934 - PAUFIQUE L., CHAVANNE H., CAMBRILLAT. - Valeur sémiologique de la mélanurie et note préliminaire sur le traitement des naevo-carcinomes de la conjonctive. A propos d'un malade. Bull. Soc. Ophth. fr. 1953,3,346.
- 935 - PAULAIS R., de GRACIANSKY P., et RAOUL Y. - Biochimie des mélanoses : augmentation de la teneur en cuivre du sang dans la mélanose de Riehl. Bull. Soc. Chim. Biol. 1945,27, 80-84.
- 936 - PAUTRIER L.M. et LEVY G. - Contribution à l'étude de l'histophysiologie du rése trophomélanique. Ann. Derm. Syph. 1924, 6, 700.
- 937 - PAUTRIER L.M. et LEVY G. - Les échanges dermo-épidermiques. Ann. Derm. Syph. 1924, 5.
- 938 - PAUTRIER L.M. et WORINGER F. - Naevi pigmentaires chez une jeune fille ayant pris une allure évolutive. Bull. Soc. Fr. Derm. Syph. 1953, 491-497.
- 939 - PAUTRIER L.M. et WORINGER F. - Métaplasie ballonisante dans un naevus pigmentaire. Ann. Ana. Path. 1956,1, 291-299.
- 940 - PEACE R.J. - Organoid neuroectodermal neoplasms of skin ; histopathologic study of morphologic variant of juvenile melanoma. A.M.A. Arch. Path. 1955,59.
- 941 - PEARSE A.G.E. - Histochemistry theoretical and applied. J. and A. Churchill. London 1961, p.522, 633, 661, 919, 941.
- 942 - PECHAN Z. and DUCFON J. - On a method for the determination of melanogens in urine. Neoplasma 1960,7 (Supplém.1) 64-66 and 67-71.
- 943 - PECK S.M. - Pigment (melanin) studies of human skin after application of thorax X, with special reference to origin and function of dendritic cells. Arch. Dermat. and Syph. 1930,21, 916-956.

- 944 - PECK S.M. - The melanotic pigment in the skin. Hair and Eye of the Gray Rabbit. Arch. of Derm. Syph. 1931, Vol. 23.
- 945 - PEPPER F.J. - The epithelial repair of skin wounds in the guinea. pig with special reference to the participation of melanocytes. J. Morphol. 1954, 95, 471-499.
- 946 - PERERA C.A. and STOUT A.P. - Intra orbital melanosis and intra cranial neuro epithelioma of the optic nerve. Arch. Ophth. 1946, 35, 678.
- 947 - PERRON - Les tumeurs mélaniques du nez. Thèse LYON 1935.
- 948 - PERUSSIA F. - Il problema terapeutico dei melanoblastomi; Atti Soc. lomb. Med. Biol. 1951, 1, 28.
- 949 - PETERSEN N.C., BODENHAMP D.C., LLOYD OC. - Malignant melanoma of the skin. A study of the origin, development, actiology, spread, treatment and prognosis. Part I Brit. J. of Plast. Surg. 1962, 15, 49-94. Part II Brit. J. of Plast. Surg. 1962, 15, 97-116.
- 950 - PETERSON R.F., HAZARD J.B. & coll. - Superficial malignant melanomas. Surg. Gyn. Obst., 1964, 119, 37-41.
- 951 - PEUTZ J.L.A. - On a very remarkable case of familial polyposis of the mucous membrane of the intestinal tract and naso (pharynx) accompanied by peculiar pigmentations of the skin and lucous membrane. Nederl. Maandsehr. V. Geneesk. 1921, 10, 134-146.
- 952 - PILLERON J.M. - Contribution à l'étude du pronostic et du traitement des mélanomes malins dans 145 cas. Thèse Médecine PARIS 1953 n° 217.
- 953 - PINKUS H. - The wall of the intra epidermal part of the sweat duct. J. Invest. Dermatol. 1939, 2, 175-186.
- 954 - PINKUS H. and GOULD S.E. - Extramammary Paget's disease and intra epidermal carcinoma. Arch. Dermat. and Syph. 1939, 39, 479-502.

- 955 - PINKUS H. - Mitotic division of human dendritic melanoblasts. J. Invest. Dermatol. 1949,13, 309-311.
- 956 - PINKUS H. - Examination of the epidermis by the strip method of removing horny layers. I : observations on thickness of the horny layer and on mitotic activity after stripping. J. Invest. Dermatol. 1951,16, 383-386.
- 957 - PINKUS H. - Examination of the epidermis by the strip method. II Biometric data on regeneration of the human epidermis. J. Invest. Dermatol. 1952,19, 431-441.
- 958 - PINKUS H. - in "Physiology and Biochemistry of the skin". (S. ROTHMAN ed.) Univ. Chicago Press Chicago Illinois 1954, 597-598.
- 959 - PINKUS H. and STEELE C.H. - 1955. "A.M.A. Scientific exhibits 1955 ", 46-53. GRUNE et STRATTON N.Y.
- 960 - PINKUS H., ROGIN J.R. et GOLDMAN P. - A.M.A. Archiv. Dermatol. 1956,74, 511-521.
- 961 - PINKUS H. - Embryology of hair. 1958 a in "Biology of hair growth" (W. Montagna et R.A. Ellis eds) 1958, 1-32. Academic Press N.Y.
- 962 - PINKUS H. - Am. J. Clin. Pathol. 1958, 29, 193-207.
- 963 - PINKUS H. , STARICCO R.J., KROPP P.J., FAHRENGRUB J. - The symbiosis of melanocytes and human epidermis under normal and abnormal conditions. Pigment Cell Biology. Edited by M.Gordon Academic Press Inc. N.Y. 1959, 127-138.
- 964 - PISTOLESI G.F. - Risultati dei trattamenti chiringico e radiante nei melanoblastomi Rivista sintetica. Quad. Radiol. 1957, 23/1, 63.
- 965 - PLUMMER J.I. and KOPAC M.J. - The in vitro production of pigment granules. In Pigment Cell Growth Academic Press N.Y. 1953, 305-316
- 966 - POEHLHANN A. - Über Melanosen der Gesichtshaut in der Kriegs und Nachkriegszeit. Dermat. Wchnschr. 1947,119, 454-461.

- 967 - POORE J.B., ALTMANN A.C. and YU J.S. - Adrenal-cortical carcinoma and melanocarcinoma in a 5-years-old Negro child. Cancer 1954,7, 1235-1241.
- 968 - PORTER K.R. - The ground substance ; observations from electron microscopy. The Cell Vol.II Edited by Jean Brachet Academic Press N.Y. 1961, 621-675.
- 969 - POST - Ueber normale und pathologische Pigmentierung der Oberhautgebilde. Arch. f. Path. Anatomie 1893 Bd 135.
- 970 - POTCHEN E.J., KHUNO Q.L. & coll. - X-ray diagnosis of gastric melanoma. New-England j. Med. 1964,271,133-136.
- 971 - PRATT A.G. - Birthmarks in infants. A.M.A. Arch. Derm. Syph. 1953, 67, 302.
- 972 - PRESTON F.W. et coll. - Malignant melanoma. Arch. Surg. 1954,69, 385.
- 973 - PRESTON F.W., STALEY G.J. - Controversial aspects of the management of malignant melanoma. S.Clin. North. Amer. 1958,38, 183.
- 974 - PRICE W.E. and DUVAL M.H. - Regional lymph node dissection and malignant melanoma. Effect on survival. Arch. Surg. 1963, 87, 747-750.
- 975 - PRUNIERAS M. - Un cas de mélanome juvénile chez un homme de 24 ans. Discussion histologique. Bull. Soc.fr. Derm. Syph. 1956,63, 236-237.
- 976 - PRUNIERAS M. - Les acides ribonucléiques dans la peau normale. Revue Lyonnaise de Médecine 1954, 2, 453-458.
- 977 - PRUNIERAS M. - Les acides ribonucléiques dans les cancers baso et spino-cellulaires. J.Med. LYON 1954, 621-626.
- 978 - PULLMAN A. and PULLMAN B. - The band structures of melanins. Biochin. Biophys. Acta 1961,54, 384-385.
- 979 - PWYO et PORTMAN M. - Mélanocarcinome primitif de l'oesophage. Rev. Laryng. Bordeaux 1950,71, 178-183.
- 980 - QUEVEDO W.C. Jr. and ISHERWOOD J.E. - "Dopa-oxydase" in melanocytes of X-irradiated quiescent hair follicles. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 1958, 99, 748-750.

- 981 - QUEVEDO W.C. Jr. and GRAHN D. - Effect of daily gamma irradiation on the pigmentation of mice. Radiation Research 1953, 8, 254-264.
- 982 - RADAELI G. - Improvement of dopa-reaction. Arch. Derm. Syph. 1953, 68, 668-671.
- 983 - RAHN H. - The pituitary regulation of melanophores in the rattle snake. Biol. Bull. 1941, 80, 228-237.
- 984 - RAMEL M.E. - La pigmentation de la muqueuse buccale, interprétée par la dopa-réaction. 2è Congrès Derm. Syph. Langue 1925, 408-409.
- 985 - RAMEL M.E. - Le rôle du système nerveux dans l'histogénèse d'un lentigo malin. Schweiz. Med. Wochenschr. 1941, 71, 375.
- 986 - RAMPON S., CAVAROC M. et coll. - Les métastases osseuses des mélanomes malins. Rhumatologie 1965, 17, 161-168.
- 987 - RANGIER J.M. - Recherches sur la structure des mélanines. Les mélanuries. Thèse Pharmacie PARIS 1961.
- 988 - RAPER H.S. - The tyrosinase-tyrosine-reaction. V : Production of 1 (-) 1-3-4 dihydroxyphénylalanine from tyrosine. Biochem. J. 1926, 20, 735-742.
- 989 - RAPER H.S. - The aerobic oxydases. Physiol. Rev. 1928, 8, 245-282.
- 990 - RAPER H.S. - Tyrosinase. Ergeb. Enzymforsch. 1932, 1, 270-279.
- 991 - RAPPAPORT B.Z. - A.M.A. Arch. Pathol. 1956, 61, 318-321.
- 992 - RAPPAPORT B.Z. - A.M.A. Arch. Pathol. 1956, 61, 395-400.
- 993 - RAPPAPORT H., PIETRA G. and SHUBIK P. - The induction of melanotic tumors resembling cellular blue nevi in the Syrian white hamster by cutaneous application of 7,12-dimethylbenz (a) anthracene. Cancer Res. 1961, 21, 661-666.
- 994 - RAVAUT P., FERRAND M. - Le traitement des naevo carcinomes par la diathermocoagulation. Bull. Soc. fr. Derm. Syph. 1927, 34, 96-105.

- 995 - RAVEN R.W. - Problems concerning melanoma in man. In Pigment Cell Growth 1953, 121.
- 996 - RAWLES M.E. and WILLIER B.H. - The localization of pigment-producing potency in presomite chick blastoderms. Anat. Rec. 1939,73, (Supplém. 2) 43.
- 997 - RAWLES M.E. - The pigment forming potency of early chick blastoderm. Proc. Nat. Acad. Sci. 1940,26, 86-94.
- 998 - RAWLES M.E. - The development of melanophores from embryonic mouse tissues grown in the coelom of chick embryos. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S. 1940, 26, 673-680.
- 999 - RAWLES M.E. - Development of mouse melanophores in the coelom of chick embryos. Anat. Rec. 1940,78, (Supplém. 54) .
- 1000 - RAWLES M.E. - Post-hatching migration of pigment cells into skin grafts deprived of their normal source of melanophores. Anat. Rec. 1942, 82, 441.
- 1001 - RAWLES M.E. - Behavior of melanoblasts derived from the coelomic lining in inter breed grafts of wing skin. Physiol. Zool. 1945,18,1-16.
- 1002 - RAWLES M.E. - Origin of pigment cells from the neural crest in the mouse embryo. Physiol. Zool. 1947,20, 248-266.
- 1003 - RAWLES M.E. - Origin of melanophores and their role in developpement of color patterns in vertebrates. Physiol. Rev. 1948,28, 383-408.
- 1004 - RAWLES M.E. - Origin of the mammalian pigment cell and its role in the pigmentation of hair. In Pigment Cell Growth 1953,1-12.
- 1005 - REAMS W.M. Jr., NICHOLS S.E. Jr. and HAGER H.G. Jr. - Chemical evocation of melanocyte branching in the chick embryo. Anat. Record 1959,134, 667-676.
- 1006 - REBATTU A. - Les tumeurs mélaniques des fosses nasales. Thèse LYON 1954-1955.
- 1007 - REDSLOB E. - Etude sur le pigment de l'épithélium conjonctival et cornéen. Ann. Ocul. 1922, 159-523.

- 1008 - REED H.O., GORDON M. - The morphology of melanotic overgrowth in hybrids of mexican killifishes. Amer. J. Cancer 1931,15, 1524-1546.
- 1009 - REED S.C. and SANDER G. - Time of determination of hair pigments in the mouse. Growth 1937,1, 194-200.
- 1010 - REED S.C. - Détermination of hair pigments II : transplantation results in mice, rats and guinea-pigs. J. Exptl. Zool. 1938, 79, 331-336.
- 1011 - REED S.C. and HENDERSON J.M. - Pigment cell migration in mouse epidermis. J. Exptl. Zool. 1940,85, 409-418.
- 1012 - REESE A.B. - Melanosis oculi ; a case with microscopic findings. Am. J. Ophth. 1925,8, 865.
- 1013 - REESE A.B. - Precancerous melanosis and the resulting malignant melanoma (cancer melanosis) of conjunctiva and skin of lids. Arch. Ophth. 1943,29, 737.
- 1014 - REESE A.B. - Pigment freckles of the iris (benign melanomas) : their significance in relation to malignant melanoma of the uvea. Am. J. Ophth. 1944,27, 217.
- 1015 - REESE A.B. - Pigmented tumors. Am. J. Ophth. 1947,30, 537.
- 1016 - REESE A.B. - Pigmented tumors of the eye. Tumors of the eye. HOEBER P.B. Ed. 1948, N.Y.. Reprinted in 1953.
- 1017 - REISS H. - Un cas de mélanosarcome de la peau. Acta Dermat. venereol. 1931,12,
- 1018 - REITMAN PH. - Radiation therapy of malignant melanoma. Amer. J. Roentgenol 1952,17, 286.
- 1019 - RETIK A.B., SABESIN S.M., HUME R., MALMGREN R. and KETCHAM A.S. - The experimental transmission of malignant melanoma cells through the placenta. Surg. Gyn. Obs. 1962,114, 485-489.
- 1020 - REYNOLDS A.G. - Placental metastasis of malignant melanoma. Report of case. Obstet. and Gynec. 1955,6,205.
- 1021 - REYNOLDS J. - The epidermal melanocytes of mice. J. Anat. 1954,88, 45-58.

- 1022 - RHODIN J. - Internat. Rev. Cytol. 1958,7, 485.
- 1023 - RIBBERT M. - Beitr. pathol. Anat. u. allgem. Pathol. 1897,21, 471-499.
- 1024 - RICARD A. de - Les mélanomes malins. Aspects anatomo-cliniques et problèmes thérapeutiques. Etude de 50 observations du C.A.C. de Montpellier. Thèse Montpellier 1960.
- 1025 - RICHTER R. - Arch. Klin. u. exptl. Dermatol. 1956,202, 466-518.
- 1026 - RIEHL G. - Zur Kenntnis des Pigmentes im menschlichen Haar. Arch. Derm. u. Syph. 1884,11, 33-39.
- 1027 - RIES E. - Z. Zellforsch. u. mikrop. Anat. 1935,22, 523.
- 1028 - RILEY V., HOBBY G. and BURK D. - Oxidizing enzymes of mouse melanomas, their influence enhancement, and chromatographic separation. In Pigment Cell Growth 1953, 231-266.
- 1029 - RILEY V. - The melanoma as a model in a rational chemotherapy study. In Pigment Cell Biology 1959, 389-485.
- 1030 - RIMEHART J.F. and FARQUHAR M.G. - J. Histochem. and cytochem. 1953,1,93.
- 1031 - RIO F. - Riv. Ital. Ginec. 1956,39, 153.
- 1032 - RIS H. - An experimental study of the origin of melanophores in birds. Physiol. Zool. 1941,14, 48-66.
- 1033 - ROBINSON H.M., ROBERTS D. - Nevus pilosus : bathing trunk nevus. Atlantic Dermatological Conference. 26 mars 1960.
- 1034 - RODE I. - Klinisch-strahlenbiologische Beobachtungen in Verbindung mit der Therapie des Melanoblastoms. Deutscher Röntgenkongress, Teil B., 232-239, 1964. Munich, Urban & Schwarzenberg 1965.
- 1035 - ROHDENBURG G.L. - Spontaneous recession of multiple pigmented moles. Arch. Path. and Lab. Med. 1927,4, 528-529.
- 1036 - ROKITANSKY C. - Ein ausgezeichnete Fall von Pigment Mal mit ausgebreiteter Pigmentierung der inneren Hirn und Rückenmarkshäute. Allg. Wien. Med. Ztg. 1861 15,113.

- 1037 - ROMIEU Cl., VERNEET J., PUJOL H. - Perfusion de tumeurs des membres par carcinolytiques sous circulation extracorporelle. Premiers résultats. Mém. Acad. Chir. (Paris) 1960, 86, 14-15.
- 1038 - ROMIEU Cl. et PUJOL H. - Chimiothérapie des mélanomes malins en circulation extracorporelle. Dans Tumeurs noires de la peau. Expansion Ed. PARIS 1962, 87-90.
- 1039 - ROMSDAHL M.M., POTTER J.F., MALMGREN R.A., CHU E.W., BRINDLEY C.O. and SMITH R. A clinical study of circulating tumor cells in malignant melanoma. Surg. Gynecol. Obstet. 1960, 3, 681-695.
- 1040 - ROPSHAW H.S. - Melanogenesis with special reference to sulphhydryls and protamines. Am. J. Physiol. 1933, 103, 535-552.
- 1041 - ROSE G.G. - The Golgi complex and endoplasmic reticulum in tissue cultured human melanoma cells with phase contrast microscopy. Cancer Res. 1961, 21, 706-710.
- 1042 - ROSE G.G. and STEHLIN J.S. - The Golgi complex and melanin elaboration of human melanomas in tissue culture. Cancer Res. 1961, 21, 1455-1460.
- 1043 - ROSSI G. - Contributo alla conoscenza dei melanoblastomi primitivi dell'orecchio medio. Minerva otorinol. 1957, 7, 4.
- 1044 - ROHFELD J. - "Blauer Naevus" des Gesichts und melanosarkomatöse Metastasen im Gehirn. Nervenarzt. 1933, 6, 13-16.
- 1045 - ROTHMAN S. - Studies on melanuria. J. Lab. Clin. Med. 1942, 27, 687-692.
- 1046 - ROTTINO A. and KELLY A.S. - Primary orbital melanoma ; case report with review of literature. Arch. Ophth. 1942, 27, 92.
- 1047 - ROULET F. - Contribution à l'étude des tumeurs mélaniques. Ann. Anat. Path. 1929, 5, 489-532.
- 1048 - ROUSSY et MOSSINGER - La neurocrinie pigmentaire. C.R. Soc. Biol. 1935, 119.
- 1049 - ROYSTER H.P., BAKER L.N. - The management of malignant melanoma. Ann. Surg. 1957, 145/6, 888-892.

- 1050 - RUBIN L. and BECKER S.W. Jr. Pigmentation in the Bloch-Sulzberger syndrome (incontinentia pigmenti). A.M.A. Arch. Dermat. 1956,74, 263-268.
- 1051 - RUSSEL E.S. - Genetics 1946,31, 327.
- 1052 - RUSSEL J.L. and REYVES R.G. - Giant pigmented nevi. J.A.M.A. 1959,171, 2083.
- 1053 - RUSSO P.E. - Malignant melanoma in infancy. Report of three cases. Radiology 1947, 48, 15-19.
- 1054 - RYAN R.F., KREMENTZ E.T., and CREECH O. - A new concept in the treatment of malignant melanoma. Plast. Reconstr. Surg. 1959,24,4, 349-356.
- 1055 - RYAN R.F., KREMENTZ E.T. and CREECH O. - Treatment of melanomas with isolation perfusion technic. J. Amer. Med. Ass. 1959, 169, 339.
- 1056 - SACHS W., MACKEE G.H., SCHWARTZ O.D. and PIERSON H.S. - Junction nevus-nevocarcinoma (the so-called melanoma group). J.A.M.A. 1947, 135, 216-218.
- 1057 - SANDERMAN T.F. - Elective treatment of lymph-nodes in malignant melanoma. Lancet 1965,1, 345-347.
- 1058 - SANTLER R., GULDEN K. and LEHNER R. - On the detection of malignant melanoma with the aid of radioactive phosphorus. Dermat. (Basel) 1961,123, 89-99.
- 1059 - SARIE A., LISKA J. and coll. - Melanometastasen des Magens die auf Grund einer bö sartigen Entartung von Mero-derma pigmentosum entstanden. Neoplasma 1963,10, 641-650.
- 1060 - SAUNDERS J.W. Jr., QUEVEDO W.C., PIERRO L. and MORBECK F.E. - The effects of tyrosine and phenylalanine on the synthesis of pigment in melanocytes of embryonic chick skin cultured in vitro. J. Natl. Cancer Inst. 1955,16, 475-487.
- 1061 - SAVIN L.H. and PRITCHARD G.C. - Choroïdal melanoma treated by surgical diatherung Brit. J. Ophth. 1942,26, 551-555.

- 1062 - SCHAPPERT-KIMMYSER - Die Frequenz der sogenannten Uveal melanome in Augen mit und ohne Sarkom. Arch. f. Augenh. 1946, 100, 101.
- 1063 - SCHIESS-GEMUSEUS H. - Kleinzelliges Melan sarkoma Choroidis beider Augen. Virch Arch. 1865, 33 (B) 495.
- 1064 - SCHMIOT W.J. - Die Chromatophoren der Reptilienhaut. Arch. f. Mikr. Anat. 1917-1918, 90, 98.
- 1065 - SCHMIDT W.J. - Einige Beobachtungen an melaninhaltigen Zellformen des Froschlärvenschwanzes. Zool. Anz. 1920, 51.
- 1066 - SCH NITKER H.T. and AYER D. - Primary melanomas of leptomeninges ; clinicopathological study with review of literature and report of additional case. J. Neurol. and Ment. Dis. 1938, 87, 45.
- 1067 - SCHOENFELD R.J. and PINKUS H. - The recurrence of nevi after incomplete removal. A.M.A. Arch. Dermat. 1958, 78, 30-35.
- 1068 - SCHREUS H. Th. - Zur Pathologie und Therapie der Melanoblastome. Dtsch. Med. J. 1958, 9/6, 319.
- 1069 - SCOFIELD H.H. - The blue nevus : a previously unreported intraoral lesion. J. Oral Surg. Anesth. (Chicago) 1959, 17, 1, 4-6.
- 1070 - SCRIMSHAW N.S. - Superfetation in poeciliid fishes. Copeia 1944, 180-183.
- 1071 - SCRIMSHAW N.S. - Embryonic growth in the viviparous poeciliid fish, Heterandria Formosa. Biol. Bull. 1944, 87, 37-51.
- 1072 - SCRIMSHAW N.S. - Embryonic development in poeciliid fishes. Biol. Bull. 1945, 233-246.
- 1073 - Second Pigment Cell Conference Abstracts. Papers. N.Y. Zool. Society. 1950, 38.
- 1074 - SEIJI M., FITZPATRICK T.B. and BIRBECK M. - The melanosome : a distinctive subcellular particle of mammalian melanocytes and the site of melanogenesis. J. Invest. Dermatol. 1960, 36, 243-252.
- 1075 - SEIJI M., SHIMAO K., FITZPATRICK T.B. and BIRBECK M.S.C. - The site of biosynthesis of mammalian tyrosinase. J. Invest. Derm. 1961, 37, 359-368.

- 1076 - SEIJI M., SHIMAO K., BIRBECK M.S.C. and FITZPATRICK T.B. - In Pigment Cell, Molecular, Biological and Clinical Aspects Vol. II , 497-533. RILEY V. and FORTNER J.G. (Eds). 1963 N.Y.
- 1077 - SELBY C.C. - An electron microscope study of the epidermis of mammalian skin in thin sections. I : dermo-epidermal junction and basal cell layer. J. Biophysic. and Biochem. Cytol. 1955, 1, 429-444.
- 1078 - SELBY C.C. - An electron microscope study of thin sections of human skin. II : superficial cell layers of footpad epidermis. J. Inv. Dermatol. 1957, 29, 131.
- 1079 - SHAFFER B. - Pigmented nevi. A clinical appraisal in the light of present-day histopathologic concepts. A.M.A. Arch. Dermat. 1955, 72, 120-132
- 1080 - SHELLEY W.B. and ARTHUR R.P. - Nerve fibers, neglected component of intradermal cellular nevi. J. Invest. Derm. 1960, 34, 59-65.
- 1081 - SHEREMETIEVA-BRUNST E.A. and V.V. BRUNST. - Origin and transplantation of a melanotic tumor in the axolotl. The Biology of melanomas 1948, 269-287.
- 1082 - SICARD R. - Melanosarcome de la dure-mère. Rev. Neurol. 1960, C III, 1.
- 1083 - SIEGEL B.V. and WELLINGS S.R. - Occurrence of virus like particles in cultured Cloudman S 91 melanoma. Experientia (Basel) 1962, 18, 80, 82.
- 1084 - SIEMENS H.W. - Beiträge zur klinischen Kenntnis der Lentiginen. Arch. f. Dermat. u. Syph. 1926, 152, 372-380.
- 1085 - SILVERS W.K. and RUSSEL E.S. - An experimental approach to action of genes at the agouti locus in the mouse. J. Exptl. Zool. 1955, 130, 199-220.
- 1086 - SILVERS W.K. - Pigment cells : occurrence in hair follicles. J. Morphol. 1956, 99, 41-46.
- 1087 - SILVERS W.K. - Pigment cell migration following transplantation. J. Exptl. Zool. 1956, 132, 539-554.

- 1088 - SILVERS W.K. - A histological and experimental approach to determine the relationship between gold-impregnated dendritic cells and melanocytes. *Am. J. Anat.* 1957, 100, 225-240.
- 1089 - SILVERS W.K. - Melanoblast differentiation secured from different mouse genotype after transplantation to adult mouse spleen or to chick embryo coelom. *J. Exptl. Zool.* 1957, 135, 221-238.
- 1090 - SILVERS W.K. - Pigment spread in mouse skin. *J. Exptl. Zool.* 1958, 139, 443-458.
- 1091 - SILVERS W.K. - Origin and identity of cle cells found in hair bulb of albino mouse. *Anat. Record* 1958, 130, 135-144.
- 1092 - SILVERS W.K. - An experimental approach to action of genes at the agouti locus in the mouse. II : transplants of newborn aa ventral skin to ata, Awa and aa hosts. *J. Exptl. Zool.* 1958, 137, 1-10.
- 1093 - SIMARD Cl., ROGNON L.M. et PILORGE G. - Une constatation très inhabituelle en pathologie prostatique : naevus bleu. *Soc. Anat. PARIS* 5 décembre 1963.
- 1094 - SIMONETTA - Naevus-carcinome de l'oreille. *Rev. Laryng.* 1932, 53, 749-758.
- 1095 - SIMONNET H., THIEBLOT L., MARTIN G. et SEGAL V. - L'effet mélanophoro-expansif d'extraits hypophysaires est-il lié à l'activité adrénocorticotrope ? *Ann. Endocr. (PARIS)* 1953, 14, 4, 703-712.
- 1096 - SINNER W. - Zur Klinik und Diagnostik der malignen Melanome. *Oncologia*, 1964, 1, 135-158.
- 1097 - SIRKIS L. et GRUPPER G. - Diagnostic et indications thérapeutiques des hyperpigmentations cutanées. *Vie Méd.* 1964, 43, 10, 1443-1452.
- 1098 - SIRSAT H.V. - Malignant melanoma of mouth. *Indian J. Med. Res.* 1953, 41, 119-122.
- 1099 - SIZER I.W. - *J. Biol. Chem.* 1946, 163, 145-150.
- 1100 - SJOSTRAND F.S. and HANZON V. - *Exptl. Cell Res.* 1954, 7, 415.

- 1101 - SLAUGHTER D.P. - Superficial tumors of the head and neck area. Surg. Clin. N. Amer. 1948, 28, 69-81.
- 1102 - SMITH D.T. - Evidence showing the existence of two distinct types of pigment cells capable of giving rise to melanotic tumors. Bull. Johns Hopkins Hosp. 1925, 36, 185.
- 1103 - SNELL G.D. - The genetic of Transplantation. J. Nat. Cancer Inst. 1953, 14, 691-700.
- 1104 - SNELL R.S. and BISCHITZ P.G. - A study of the effect of orchidectomy on the melanocytes and melanin in the skin of the guinea-pig. Z. Zellforsch. u. mikroskop. Anat. 1959, 50, 825-834.
- 1105 - SNELL R.S. and BISCHITZ P.G. - A study of the melanocytes and melanin in the skin of the immature, mature and pregnant female guinea-pig. Z. Zellforsch. u. mik. Anat. 1960, 51, 225-242.
- 1106 - SNESSAREW P. - Ueber die Pigmentzellen piae matris beim Menschen, ihren Zusammenhang mit den Nervenfasern, ihre Genese und Funktion. Z. Zellforsch. u. mikroskop. Anat. 1929, 9, 683-693.
- 1107 - SOLDAN D. - Ueber die Beziehungen der Pigmentmäler zur Neurofibromatose. Arch. f. Klin. Chir. 1899, 59, 261-296.
- 1108 - SOUTHWICK H.W., SLAUGHTER D.P., HINKAMP J.F. and JOHNSON F.E. - The treatment of malignant melanoma. Arch. Surg. (Chicago) 1962, 85, 63-69.
- 1109 - SPEECE A.J., CHANG J.P. and RUSSELL W.O. - A microspectrophotometric. Autoradiographic study of tyrosinase activity in human melanoma. In Pigment Cell Biol. 1959, 371-389.
- 1110 - SPENCER R.P. - Medical progress : malignant melanoma. New-Engl. J. Med. 1955, 253, 18.
- 1111 - SPITZ S. - Melanomas of childhood. Am. J. Path. 1948, 24, 591-609.
- 1112 - SPITZ S. - Cutaneous tumors of childhood. Diaporitz between clinical behavior and histologic appearance. J. Am. Med. Women's Ass. 1951, 6, 209-219.

- 1113 - SPOLJAR M., FRANICEVIC N., KUBOVIC M. -
Beitrag zur Behandlung der malignen
Melanome. Strahl. 1959, 109, 352.
- 1114 - STARICCO R.J. - J. Invest. Dermatol. 1957,
29, 185-196.
- 1115 - STARICCO R.J. and PINKUS H. - Quantitative
and qualitative data on the pigment
cells of adult human epidermis. J.
Invest. Dermatol. 1957, 28, 33-44.
- 1116 - STAUBLI N. and LOUSTALOT P. - Electron
microscopy of Transplantable Melanotic
and Amelanotic Hamster Melanomas.
Cancer Res. 1962, 22, 1, 84-88.
- 1117 - STEARNER S.P. - Pigmentation studies in
salamanders with special reference to
the changes at metamorphosis. Physiol.
Zool. 1946, 19, 375-404.
- 1118 - STEGMAIER O.C. and MONTGOMERY H. - Histopa-
thologic study of pigmented nevi in
children. J. Invest. Dermat. 1953, 20,
- 1119 - STEGMAIER O.C. - Natural regression of the
melanocytic nevus. J. Invest. Dermat.
1959, 32, 413-421.
- 1120 - STEGMAIER O.C., BECKER S.W. Jr. - Incidence
of melanocytic nevi in young adults.
J. Invest. Derm. 1960, 34, 125-129.
- 1121 - STEGNER H.E. - Zentralbl. f. Gynäk. 1959, 4
1686.
- 1122 - STEHLIN J.S. Jr., CLARK R.L. Jr., SMITH J.L.
and WHITE E.C. - Malignant melanoma of
extremities : experiences with conven-
tional therapy. A new surgical and
chemotherapeutic approach with regional
perfusion. Cancer 1960, 13, 55-66.
- 1123 - STEHLIN J.S. Jr., SMITH J.L. Jr. and CLARK
R.L. - Malignant melanoma : diagnosis and
current treatment. Surg. Clin. N.
Amer. 1962, 42, 455-467.
- 1124 - STEIGLEDER G.K. and WELLMER K. - Zur dif-
ferential Diagnose des benignen juve-
nilen Melanoms ; (zugleich ein Beitrag
zur differential Diagnose des Carcino-
ma spinocellulare beim Kinde). Ztschr.
Haut. u. Geschlechtskr. 1958, 24, 95-9

- 1125 - STEIGLEDER G.K. and WELLMER K. - Zur Abtrennung des sogenannten juvenilen Melanom. Arch. klin. u. exper. Dermat. 1955-1956, 202, 556-566.
- 1126 - STEIN W.D. - Nature 1955, 175, 256.
- 1127 - STEIN G. - Ergebnisse der Strahlenbehandlung maligner Melanome. Strahl. 1964, 125, 485.
- 1128 - STERN K.G. - Symp. Quant. Biol. Cold Spring Harbor 1939, 7, 312.
- 1129 - STEWART D.E., HAY L.J. and VARCO R.L. - Malignant melanomas : collective review. Abst. Surg. 1952, 97, 209-227 and Surg. Gynec. Obstet. Nov. 1952.
- 1130 - STEWART M.J. and BONSER G.M. - Melanin-forming epidermal tumours of the skin : a study of 57 personally observed cases. J. Path. Bact. 1948, 60, 1, 21-33.
- 1131 - STOKES J.H., BEERMAN H. and INGRAHAM N.R. Jr. Dermatology and Syphilology. Photodynamic effects in dermatology. Am. J. M. Sc. 1942, 203, 608-623 and 204, 601-624.
- 1132 - STORCK H. - Über Riehl'sche Melanose. Dermatologica 1946, 92, 246-258.
- 1133 - STOUT A.P. - Human cancer ; etiological factors ; precancerous lesions ; growth ; spread ; symptoms ; diagnosis ; prognosis ; principles of treatment. Philadelphia . Lea and Febiger 1932.
- 1134 - STOUT A.P. - The malignant tumors of the peripheral nerves. Am. J. Cancer 1935, 25, 1.
- 1135 - STOUT A.P. - The relationship of malignant amelanotic melanoma (nevo carcinoma) to extramammary Paget's disease. Am. J. Cancer. 1938, 33, 196-204.
- 1136 - STOUT A.P. - Observations on biopsy diagnosis of tumors. Cancer 1957, 10, 912-921.
- 1137 - STOWENS D. - A pigmented tumor of infancy : the melanotic prognoma. J. Path. Bact. 1957, 73, 43.
- 1138 - STRACHOW V.P. - Recklinghausen's disease, neurinoma of the right orbit and neoplasm of the left choroid. Vestnik oftal. 1941, 18, 12

- 1139 - SUDAKA J. - Les mélanosarcomes primitifs
O.R.L. - J.fr. O.R.L. 1958,7, 743-76
- 1140 - SUGIURA K. - The effect of various factors on
the Harding-Passey melanoma of the mouth
Cancer Res. 1944,4, 282-288.
- 1141 - SULZBERGER M.B. - Incontinentia pigmenti
(Bloch-Sulzberger). Report of an additional
case with comment on possible relation to a new syndrome of familial
and congenital anomalies. Arch. Derm.
and Syph. 1938,38, 57-69.
- 1142 - SULZBERGER M.B., KOPF A.W., WITTEN Y.H. -
Pigmented nevi, benign juvenile melanoma and circumscribed precancerous
melanosis. Postgrad. Med. 1959,26, 6
- 1143 - SUTTON R.L. - An unusual variety of vitiligo
(leucoderma acquisitum centrifugum)
Cutan. Dis. 1916,34, 797-800.
- 1144 - SUTTON R.L. and SUTTON R.L. Jr. - Diseases
of the skin. St Louis C.V. Mosby Company 1956.
- 1145 - SVANE-KNUDSEN V. - Primary malignant melanoma
of the tonsil. Report of a case. Acta Oto-Laryng.
1957,47, 4; 364-368
- 1146 - SWARS - Juvenile Melanom. Zbl. Haut. u.
Geschl. - Kr. 1955,91, 127.
- 1147 - SWEET L.K and CONNERTY H.V. - Congenital
melanoma. Report of a case in which antenatal
metastasis occurred. Am. J. Dis. Child. 1941,62, 1029-1040.
- 1148 - SWERDLOW M. - Nevi : a problem of misdiagnosis.
Amer. J. Clin. Path. 1952,22, 1054-1060.
- 1149 - SYLVEN B. - Malignant melanoma of skin.
Report of 341 cases treated during the years 1929-1943.
Acta Radiol. 1944,32, 33-59.
- 1150 - SYLVEN B. and HANBERGER C.A. - malignant
melanoma of the external ear. Report of 36 cases
treated between 1928 and 1944. Ann. Otol. (St Louis)
1950,59, 3, 631-647.
- 1151 - SYMMONDS R.E., PRATT J.H., and DOCKERTY J.
Obst. and Gynec. 1960,15,543.

- 1153 - SZABO G. - The number of melanocytes in human epidermis. Brit. Med. J. 1954,1, 1016-1017.
- 1154 - SZABO G. - A modification of the technique of "skin splitting" with trypsin. J. Pathol. Bact. 1955,70, 545.
- 1155 - SEABO G. - Tyrosinase in the epidermal melanocytes of white human-skin. The histochemical demonstration and the numerical relationship of tyrosine-positive and dopa-positive cells. A.M.A. Arch. Dermatol. 1957, 76,324.
- 1156 - SEABO G. - J. Anat. 1957,91, 608.
- 1157 - SZABO G. - Quantitative histological investigations on the melanocyte system of the human epidermis. In Pigment Cell Biology 1959, 99-125.
- 1158 - SEILY A.V. - Ueber die Entstehung des melanotischen Pigmentes im Auge der Wirbeltierembryonen und in choroïdsarkomen. Arch. Mik. Anat. u. Entwicklungsmech. 1911,77,87-156.
- 1159 - TAILHEFER A. et PILLERON J.P. - Le traitement des naevocarcinomes (résultats et techniques). Bull. Cancer 1953,4,466.
- 1160 - TAILHEFER A. et PILLERON J.P. - Traitement des naevo-carcinomes. Dans Les Tumeurs noires de la Peau. Expansion Ed. PARIS 1962, 43-49.
- 1161 - TAVOLGA W.N. - Embryonic development of the platyfish (Platyopocilus) the swordtail (Xiphophorus) and their hybrids. Bull. Amer. Mus. Nat. Hist. 1949,94,165, 229.
- 1162 - TAVOLGA W.N. and RUGH R. - Development of the platyfish, platyopocilus maculatus. Zool. 1947,32,1-15.
- 1163 - TCHEDOMIR I., NIKOLITCH M. et KOSANOVITCH H. - Mélanomes malins et autres tumeurs exceptionnelles de l'oreille moyenne. Ann. Oto.laryng. (PARIS) 1963,80,1-2,73.
- 1164 - TERRY T.L. and JOHNS J.P. - Uveal sarcoma. Malignant melanoma. Am. J. Ophth. 1935,18, 903.
- 1165 - TERRY T.L. - Malignant melanoma (So-called sarcoma) of the uvea. Arch. Ophth. 1940, 24, 206.

- 1166 - TESKE H.J. - Zur Strahlenbehandlung der malignen Melanome. (Behandlungsergebnisse bei 105 patienten). Strahl. 1912, 495-511.
- 1167 - THEOBALD GEORGIANA D. - Neurogenic origin choroidal Sarcoma. Arch. Ophth. 1937, 971.
- 1168 - THIEBLOT L. - La Mélatonine. (à paraître)
- 1169 - THIERS H. - Mélanomes malins. Dans Encyclopédie Méd.-Chir. Dermat. 12 225 A60
- 1170 - THOMA K.H. - Carcinoma, Sarcoma, and melanoma : their diagnostic and treatment. J. Oral. Surg. (Chicago) 1957, 15, 1,
- 1171 - THOMAS-ANDRE - La pigmentation de la peau dans les blessures. Rev. Neurol. 192
- 1172 - THOMPSON M.L. - J. Physiol. (London) 1954, 123, 225-233.
- 1173 - THOMPSON J.G. - Juvenile melanoma. Mississipi Doctor 1956, 34, 125-126.
- 1174 - TIECHE M. - Ueber benigne Melanome ("chromatophorome") der Haut "Blane Naevi" Virchows Arch. path. Anat. 1906, 186,
- 1175 - TIECKE R.W. and BERNIER J.L. - Melanotic ameloblastoma. Oral. Surg. 1956, 9, 11
- 1176 - TIPMAM S. - A-propos d'un cas de "melanotic progonoma". Arch. Anat.Path. 1963, 11, 4, 249-256.
- 1177 - TOD M.C. - Tragedy of malignant melanoma. Lancet 1944, 2, 532-534.
- 1178 - TOURAINE A. et RENAULT P. - Epitheliomas baso-cellulaires pigmentés. Bull. Soc. fr. Derm. Syph. 1935, 6, 9, 644-649.
- 1179 - TOURAINE A. et COUDER F. - Lentiginose periorificielle et polypose viscérale. Presse Méd. 1946, 54, 405-406.
- 1180 - TOURAINE A. - La lentiginose centrofaciale neuro- dysraphique. Presse Med. 1958, 66, 72, 1611.
- 1181 - TRAMIER G. - Les mélanomes. Arch. Med. Gen. et Trop. 1958, 35, 1, 1-39.
- 1182 - TRAUB E.F. and KEIL H. - The "common mole" its clinicopathologic relation and the question of malignant degeneration. Arch. Derm. 1940, 41, 214-252.

- 1183 - TRAUB E.F. - The pigmented, hairy and warty nevi and their relationship to malignancy. South Med. J. 1947, 40, 1000-1005.
- 1184 - TRAUB E.F. and SPOOR H.J. - Melanin and tyrosinase association in normal and pathological skin pigmentation. In Pigment Cell Growth 1953, 211-220
- 1185 - TRINKAUS J.P. - Factors concerned in the response of melanoblasts to estrogen in the Brown Leghorn fowl. J. Exp. Zool. 1948, 109, 135-170.
- 1186 - TRINKAUS J.P. - The role of thyroid hormone in melanoblast differentiation in the Brown Leghorn. J. Exp. Zool. 1950, 113, 149-177.
- 1187 - TRINKAUS J.P. - Estrogen thyroid hormone and the differentiation of pigment cells in the Brown Leghorn. In Pigment Cell Growth 1953, 73-89.
- 1188 - TROXELL M.A. - A simple aid in the microscopic detection of melanin. J. Invest. Dermat. 1954, 22, 5-7.
- 1189 - TRUAX K.F. and PAGE H.G. - Prepubertal malignant melanoma. Ann. Surg. 1953, 137, 255-260.
- 1190 - TULLIS J.L. - Triethylenethiophosphoramide in the treatment of disseminated melanoma. J. Amer. med. Ass. 1958, 166, 37.
- 1191 - TURNER C.L. - Reproductive cycle and superfetation in poeciliid fishes. Biol. Bull. 1937, 72, 145-164.
- 1192 - TUSQUES - Recherches histologiques sur le sympathique terminal. L'innervation des mélanocytes. Thèse Sciences Marseille 1943.
- 1193 - TWITTY V.C. - Chromatophore migration as a response to mutual influences of the developing pigment cells. J. Exp. Zool. 1944, 95, 259-290.
- 1194 - TWITTY V.C. and NIU M.C. - Causal analysis of chromatophore migration. J. Exp. Zool. 1948, 108, 405-438.
- 1195 - TZANCK A., ARON-BRUNETIERE et MELKI R. - Vue d'ensemble du cyto-diagnostic des tumeurs malignes épithéliales. Presse Med. 1950, 681-683.

- 1196 - UNNA P.G. - Naevi und naevocarcinome. Berl. Klin. Wchnschr. 1893, 30, 14-16.
- 1197 - UNNA P.G. - The histopathology of the diseases of the skin. N.Y. : Mac Millan and Co 1896.
- 1198 - UNNA P.G. - Zur epithelialen Abkunft der Naevuszellen. Virchows Arch. 1896, 14 224.
- 1199 - UPSHAW B.Y., GHORMLEY R.K. and MONTGOMERY Extensive blue nevus of Jadassohn-Tieche. Report of case. Surg. 1947, 2
- 1200 - VAN HAVERBEKE Georges. Le métabolisme des pigments mélaniques et ses troubles Thèse Med. Vet. LYON 1957.
- 1201 - VAN PATTER H.T. and DRUMMOND J.A. - Malignant melanoma occuring in a xeroderma pigmentosum. Report of a case. Cancer 1953, 6, 942-947.
- 1202 - VAN SCOTT E.J., REINERTSON R.P. and Mc CALL C.B. - Prevalence, histological type and significance of palmar and plantar nevi. Cancer 1957, 10, 363-367.
- 1203 - VASQUEZ BARRIERE R. - Bemerkenswerter Fall von Melanosarkom der Papille. Klin. Monatsbl. f. Augenh. 1911, 49, 43.
- 1204 - VEDRICH H., GREENE H.O. and GREENBERG J. Cloudman mouse melanoma S 91 as a potential screening tool in cancer chemotherapy. Cancer Res. 1961, 21, 359-376.
- 1205 - VELHAGEN C. - Ueber den Befund von zwei Choroidealsarkomen in einem Augapfel. Klin. Monatsbl. f. Augenh. 1920, 64, 1
- 1206 - VERNE J. - Les facteurs de la pigmentation mélanique chez les vertébrés. Rev. Gen. Sciences 1934.
- 1207 - VERNE J., GABE M. et SCHRAMM B. - Etude histochimique d'une lipofuschine du cortex surrénal humain. Ann. Histo-chimie 1956, 1, 98-101.
- 1208 - VIENNOIS - Polype mélanique du nez ayant détruit la paroi interne de l'orbite et refoulant l'oeil en avant : ostéotomie du nez, abaissement du nez comme opération préliminaire, ablation du polype. Psychémie. Mort huit jours après. LYON Med. 1872, 11, 8-12.

- 1209 - VILLA V.G. and LAICO J.E. - Intradermal nevus in the oral cavity evidently developing into a primary melanoma. Report of case. J. Oral. Surg. 1961 19, 329-333.
- 1210 - VILTER V. - Origine des cellules mélanisées dans l'épithélium de l'axolotl soumis à l'action du fond noir. C.R.S.B. 1931, 58.
- 1211 - VILTER V. - Modifications du système mélanique chez les axolotls soumis à l'action des fonds noirs ou blancs. C.R.S.B. 1931, 58.
- 1212 - VILTER V. - Mécanisme de la mélanisation épidermique chez l'axolotl vivant sur fond noir. C.R.S.B. 1931, 58.
- 1213 - VILTER V. - Migration des mélanophores dermiques dans l'épiderme chez l'axolotl. C.R.S.B. 1932, 60.
- 1214 - VILTER V. - Les rapports entre le contrôle hormonal et neuro-hormonal de la pigmentation mélanique chez l'axolotl. C.R.S.B. 1933, 62.
- 1215 - VILTER V. - La nature sympathique du contrôle neuro-hormonal de la pigmentation mélanique chez l'axolotl. C.R.S.B. 1933.
- 1216 - VILTER V. - Les phénomènes internes de la pigmentation de la cellule épithéliale chez les vertébrés. C.R.S.B. 1933.
- 1217 - VILTER V. - Contrôle sympathico-hypophysaire de la pigmentation mélanique des mammifères. C.R.S.B. 1933.
- 1218 - VILTER V. - Action de l'hormone thyroïdienne sur la pigmentation des oiseaux. C.R.S.B. 1934, 67.
- 1219 - VILTER V. - La nature sympathique de l'inhibition de la mélanogénèse chez les oiseaux. C.R.S.B. 1934.
- 1220 - VILTER V. - La formation de la plume et son mécanisme histologique. Bull. Ass. Anat. 1934-1935, 36, 37.
- 1221 - VILTER V. - Le mélanoblaste dendritique des vertébrés et sa signification fonctionnelle. Bull. Soc. fr. Derm. Syph. 1935, 42, 1118-1157.
- 1222 - VILTER V. La pigmentation dans ses rapports avec le système neuro-endocrinien. Ann. Biol. Ther. 1935, 6.

- 1223 - VILTER V. - Recherche sur le déterminisme physiologique du dessin mélanique de l'axolotl. Thèse Strasbourg 1938.
- 1224 - VOGLER W.R., PERDUE G.D., WILKINS S.A. A clinical evaluation of malignant melanoma. Surg. Gyn. and Obst. (Chicago) 1958, 106, 586.
- 1225 - VONESSEN A. - Beitrag zur Therapie der Melanome. Fortschr. Röntgent. 1957, 86, 113.
- 1226 - VOSS C. - Zum Naevusproble. (Naevus pigmentosus, Naevus mollis und die Herkunft der sogenannten Naevuszellen. Theorie und eigene Ergebnisse). Arch. f. Derm. u. Syph. 1952, 194, 30-83.
- 1227 - WAGENER H.P. and WELLBROCK W.L.A. - Benign melanoma and melano epithelioma of the choroid. Arch. Ophth. 1930, 4, 509.
- 1228 - WAKEN J.K. and BULLOCK W.K. - Primary melanocarcinoma of the oesophagus. Amer. Clin. Path. 1962, 38, 415-421.
- 1229 - WALTER O. - Ein Fall von primären Melanosen der Orbita. Klin. Monatsbl. f. Augenheilk. 1893, 31, 357.
- 1230 - WALTHER B.W. - Primary malignant melanoma of the naso-pharynx and nasal cavity. Nord. Med. 1958, 59, 145-147.
- 1231 - WARBURG O. - Arch. ges. Physiol. 1913, 154, 5.
- 1232 - WASS S.H. - Melanotic adamantinoma of the mandible in a child aged 5 months. Proc. Roy. Soc. Med. 1948, 41, 281.
- 1233 - WATSON H. - J. Biophys. Biochem. Cytol. 1958, 4, 475.
- 1234 - WEBER F.P., SCHWARZ E. and HELLENSCHMIED I. Spontaneous inoculation of melanotic sarcoma from mother to foetus; report of case. Brit. M.J. 1930, 1, 537-539.
- 1235 - WEBSTER J.P., STEVENSON T.W. and STOUT A. Surgical treatment of malignant melanomas of skin. Symposium on reparative surgery. S. Clin. North America 1944, 24, 319-339.
- 1236 - WEESE - Malignant melanoblastoma. J. Amer. med. Ass. 1948, 138, 14, 4-12.

- 1237 - WEIDENREICH FRANZ - Die lokalisation des pigmentes und ihre bedeutung in Ontogenie u. Phylogenie der Wirbeltiere. Zts. f. Morph. u. Anthr. 1912,2, 59-140.
- 1238 - WEINER H.A. - Paget's disease of the skin and its relation to carcinoma of the apocrine sweat glands. Am. J. Cancer 1937,31, 373-403.
- 1239 - WEISS P. and FERRIS W. - Electron micrograms of larval amphibian epidermis. Exp. Cell. Research. 1954,6,546.
- 1240 - WEISSENFELS N. - Licht - Phasenkontrast - und elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Entstehung der Pro-pigmentgranula in Melanoblastenkulturen. Z. Zellforsch. u. mikroskop. Anat. 1956, 45, 60-73.
- 1241 - WELLINGS S.R. and SIEGEL B.V. - Role of Golgi apparatus in the formation of melanin granules in human malignant melanoma. J. Ultrastructure Research. 1959,3, 147-154.
- 1242 - WELLINGS S.R. and SIEGEL B.V. - Electron microscopy of human malignant melanoma. J. Natl. Cancer Inst. 1960,24, 437-461.
- 1243 - WELLINGS S.R., BARISHAK R. and SIEGEL B.V. - Cytological studies of human malignant melanoma cultured in vitro. Cancer Research 1960,20,347-350.
- 1244 - WELLMER K. - Fehldiagnose beim juvenilen Melanom. Dermat. Wehnschr. 1958,137, 128-132.
- 1245 - WELLS A.H. - Melanomata and Nevi. Minnesota Med. 1950,33, 456-461.
- 1246 - WEVE H.J.M. - Derde geval van melanosarcoma, genezen door diathermische behandeling. Nederl. tijdschr. v. geneesk. 1948,3472.
- 1247 - WHITE L.P. - Studies on melanoma. Sex and survival in human melanoma. New England J. Med. 1959,260, 789-796.
- 1248 - WHITE L.P., LINDEN G., BRESLOW L. and HARZFELD L. - Studies on melanoma. The effect of pregnancy on survival in human melanoma. J.A.M.A. 1961,177, 235-238.

- 1249 - WHITING F. - A case of primary sarcoma of the iris with formation of bone in the subsequently involved choroid. Arch. Ophth. 1890, 19, 361.
- 1250 - WIEGMANN E. - Ein Fall von Melanosarkom der iris, hervorgegangen aus einem angeborenen Naevus. Jena Inaug. Dissert. 189.
- 1251 - WIETHE - Melanosarkom der linken Tonsille. Mschr. Ohrenheilk 1932, 66.
- 1252 - WILBUR D.L. and HARTMAN H.R. - Malignant melanoma with delayed metastatic growths. Ann. Int. Med. 1931, 5, 201-2.
- 1253 - WILCOX J.C. - Melanomatosis of the skin central nervous system in infants. Am. J. Dis. Child. 1939, 57, 391-400.
- 1254 - WILDER H.C. - An improved technic for silver impregnation of reticulum fibers. Am. J. Path. 1935, 11, 817.
- 1255 - WILDER H.C. - Intra-ocular tumors in soldiers worldwar II. Mil. Surgeon 1946, 99, 459.
- 1256 - WILDER H.C. - Relationship of pigment cell clusters in the iris to malignant melanoma of the uveal tract clusters. In: Biology of melanomas. Spec. publ. of N.Y. Ac. Sc. 1948, 4, 137.
- 1257 - WILDNER G.P. - Zur Häufigkeit des malignen Melanoms. Eine statistische Analyse 1629 Fällen des Krebskrankenstatistik der Deutschen Demokratischen Republik. Arch. Geschwulstforsch. 1963, 22, 71-8.
- 1258 - WILLIAMS H.F. - Melanoma with fatal metastases in 5-year-old girl: report of case. Cancer 1954, 7, 163-167.
- 1259 - WILLIER B.H., RAWLES M.E. and HADORN E. - Skin transplants between embryos of different breeds of fowl. Proc. Nat. Acad. Sc. 1937, 23, 542.
- 1260 - WILLIER B.H. and RAWLES M.E. - The control of feather color pattern by melanophores grafted from one embryo to another of a different breed of fowl. Physiol. Zoöl. 1940, 13, 177-199.

- 1261 - WILLIER B.H. - A study of feather color pattered produced by grafting melanophores during embryonic development. Biol. Bull. 1940, 79, 345.
- 1262 - WILLIER B.H. - Control of hair and feather pigmentation as revealed by grafting melanophores in embryo. Ann. Surg. 1942, 116, 598.
- 1263 - WILLIER B.H. and RAWLES M.E. - Genotypic control of feather color pattern as demonstrated by the effects of a sex-linked gene upon the melanophores. Genetics 1944, 29, 309-330.
- 1264 - WILLIER B.H. and RAWLES M.E. - Melanophore control of the sexual dimorphism of feather pigmentation pattern in the Barred Plymouth Rock fowl. Yale Journ. Biol. and Med. 1944, 17, 319-340.
- 1265 - WILLIER B.H. - Hormonal influences on pigmentation in birds. In "The Biology of normal and atypical pigment cell growth" Sect. Biol. N.Y. Acad. Sc. nov. 1946, 15-16.
- 1266 - WILLIER B.H. - Hormonal regulation of feather pigmentation in the fowl. In The biology of melanomas Spec. Publ. N.Y. Acad. of Sc. 1948, 4, 321-340.
- 1267 - WILLIER B.H. - Specializations in the response of pigment cells to sex hormones as exemplified in the fowl. Arch. d'Anat. Micr. et Morph. exp. 1950, 39, 451-466.
- 1268 - WINKELMANN R.K. - Cholinesterase in the cutaneous nevus. Cancer 1960, 13, 626.
- 1269 - WINKELMAN R.K. - Cholinesterase nevus: cholinesterases in pigmented tumors of the skin. Arch. Derm. 1960, 82, 1, 17-32.
- 1270 - WINKLER - Studien über die Pigmentbildung Arch. f. Entw. Mechanik. Bd 29, 1910.
- 1271 - WINTERSTEINER H. - Über primäre (idiopathisch) pigmentierte cysten der Iris-hinterfläche. Ber. d. deutsch. Ophth. Gesellsch. 1906, 33, 345.

- 1272 - WOLFF E. - The origin of the malignant melanomata. Brit. J. Ophth. 1948, 32, 72-82.
- 1273 - WOLFF E. - The nature of the malignant choroidal melanomata. Brit. J. Ophth. 1949, 33, 445-451.
- 1274 - WOOD C.A. and PUSEY B. - Primary sarcoma of the iris. Arch. Ophth. 1902, 31, 3.
- 1275 - WOODS M., DUBUY H. and BURK D. - Evidence for the mitochondrial nature and function of melanin granules. Zoologica 1950, 35, 30-31.
- 1276 - WOODS M.W., DUBUY H.G., BURK D. and HESSE BACH M.L. - Cytological studies on the Nature of the cytoplasmic Particulates in the Cloudman S 91. Mouse Melanoma, the Derived Algire S 91. A partially amelanotic melanoma and the Harding-Passey Mouse Melanoma. J. Natl. Cancer Inst. 1949, 9, 311-323.
- 1277 - WOODS M.W. and HUNTER J.C. - Metabolic and growth responses of mouse melanomas krebs-2 carcinoma, and brain relative to stress, and insulin : anti-insulin hormones. In Pigment Cell Biology Ed. by M.GORDON, 1959, 455-489.
- 1278 - WORINGER Fr.-Mélanomes malins. Nouvelle pratique dermatologique MASSON Ed. 1901.
- 1279 - WORINGER F. - A propos d'un naevus achromique de la face chez une fillette de 8 ans. Bull. Soc. fr. Derm. Syph. 1935, 550-551.
- 1280 - WORINGER E. - A propos du mélanome juvénile de Spitz. Bull. Soc. fr. de Derm. et Syph. 1955, 62, n°5, 531-534.
- 1281 - WORINGER Fr. - Le mélanome juvénile de Spitz. Semaine des Hôp. PARIS 1956, 30, 4, 1723-1727.
- 1282 - WORINGER F. - Mélanome juvenile. Bull. Soc. fr. Dermat. et Syph. 1956, 63, 68-69.
- 1283 - WORINGER F., ALT J. - A propos des mélanomes malins prépubertaires. IX^e Congrès de l'Assoc. des Derm. et Syph. de Lausanne fr. Lausanne 1956, p.153.

- 1284 - WRIGHT C.J.E. - Prognosis in cutaneous and ocular malignant melanoma : a study of 222 cases. J. Path. and Bact. 1949,61, 507-525.
- 1285 - WRIGHT R.B., CLARK D.H. and MILNE J.A. - Malignant cutaneous melanoma : a review Brit. J. Surg. 1953,40,162, 360-368.
- 1286 - YAGAWA K. and NAKAMURA K. - Autopsy case of widely metastasized juvenile malignant melanoma arised from "Naevus pigmentosus". Gann. 1954, 45, 278-280.
- 1287 - YASUNOBU K.T. - Mode of action of tyrosinase. In Pigment Cell Biology edited by M. GORDON. 1959, 583-609.
- 1288 - YOSHIDA Y. - Malignant melanoma in Japan. Indian J. Ven. Dis. 1955,21,59-64.
- 1289 - ZEISLER E.P. and BECKER S.W. - Generalized lentigo. Its relation to systemic non-clevated nevi.Arch. Dermat. and Syph. 1936, 33, 109-125.
- 1290 - ZELICKSON A.S. and HARTMANN J.F. - The fine structure of the melanocyte and melanin granule. J.Invest. Derm.1961, 36, 23-27.
- 1291 - ZIMMERMANN A.A. And CORNBLEET T. - The development of epidermal pigmentation in negro fetus. J. Invest. Derm. 1948, 11, 383.
- 1292 - ZIMMERMANN A.A. and BECKER S.W. Jr. - Pre-cursaes of epidermals melanocytes in the Negro fetus. In Pigment Cell Biology edited by Myron Gordon 1959-171.
- 1293 - ZIMMERMAN A.A. and BECKER S.W. Jr. - Melanoblasts and melanocytes in fetal negro skin. Illinois Monograph. Med.Sci. University of Illinois Press. 1959,6(3) 1-59.

